

CRISTINA RODRIGUES DA CRUZ

**VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL EM LACTENTES
INTERNADOS COM INFECÇÃO AGUDA DO
TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria, da Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, para a obtenção do Título de Mestre em Pediatria.

Orientadora:
Prof.^ª Luzilma Terezinha Flenik Martins

CURITIBA
1998



Parecer

Parecer conjunto dos Professores: *Dra. Luzilma Terezinha Flenik Martins, Dra. Marilda Mendonça Teixeira de Siqueira, Dr. Clóvis Arns da Cunha* e o *Dr. Mitsuru Miyaki*, sobre a dissertação: **"VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL EM LACTENTES INTERNADOS COM INFECÇÃO AGUDA DO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR"**, a nível de Mestrado em Pediatria, da aluna: *Dra. Cristina Rodrigues da Cruz*, do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

A Comissão Examinadora considerou que a *Dra. Cristina Rodrigues da Cruz*, apresentou trabalho adequado para a dissertação a nível de Mestrado em Pediatria e defendeu convenientemente as argüições que lhes foram feitas, atribuindo-lhes as seguintes notas:

<i>Dra. Luzilma Terezinha Flenik Martins</i>	<i>Nota (100)</i>	<i>e</i>	<i>Conceito "A"</i>
<i>Dra. Marilda Mendonça Teixeira de Siqueira</i>	<i>Nota (100)</i>	<i>e</i>	<i>Conceito "A"</i>
<i>Dr. Clóvis Arns da Cunha</i>	<i>Nota (100)</i>	<i>e</i>	<i>Conceito "A"</i>
<i>Dr. Mitsuru Miyaki</i>	<i>Nota (100)</i>	<i>e</i>	<i>Conceito "A"</i>

Tendo a candidata sido aprovado com *Média Final (100)* e *Conceito "A"*, sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná, a concessão de título de **"Mestre em Pediatria"** e a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente.

Curitiba, 11 de dezembro de 1998

Luzilma T. F. Martins
Prof. Dra. Luzilma Terezinha Flenik Martins

Marilda M. Siqueira
Prof. Dra. Marilda Mendonça Teixeira de Siqueira

Clóvis Arns da Cunha
Prof. Dr. Clóvis Arns da Cunha

Mitsuru Miyaki
Prof. Dr. Mitsuru Miyaki

*Aos meus pais, Conceição e Waldomiro, que
comigo sempre estiveram.*

*Ao meu esposo Aristides, que acompanhou-
me neste longo caminho, com paciência e
dedicação, e ao meu filho João Vitor,
razão da minha vida e esperança.*

AGRADECIMENTOS

À **Prof^ª. Luzilma Terezinha Flenik Martins**, pela orientação objetiva deste trabalho e pelo constante estímulo à minha formação profissional.

Ao **Prof. Izrail Cat**, pelos ensinamentos em pediatria e por nos ter ajudado a atingir esta meta.

Ao **Prof. Luiz de Lacerda Filho**, Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Ao **Prof. Romolo Sandrini Neto**, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal do Paraná, na época do meu ingresso no curso de Mestrado, e ao **Prof. Bonald Cavalcante de Figueiredo**, atual coordenador.

À **Dra. Sonia Mara Raboni**, médica do Laboratório de Virologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que com paciência e amizade, transmitiu-me os conhecimentos necessários para o desenvolvimento da pesquisa de vírus respiratórios.

Às amigas **Luine R. V. Tsuchiya** e **Meri Bordignon Nogueira**, bioquímicas do Laboratório de Virologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, cujo permanente apoio técnico foi indispensável para a realização desta pesquisa.

Às técnicas **Gislene R. A. Takahashi**, **Luciane A. Pereira** e **Neuza G. C. Rosa** do Laboratório de Virologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo auxílio e execução cuidadosa da pesquisa de vírus respiratórios.

Às Fisioterapeutas **Valéria Cabral Neves** e **Marimar Andreaza Madeira**, pelo importante auxílio na coleta dos aspirados de nasofaringe das crianças internadas na UTI pediátrica.

À **Dra. Dolores Del Carmen Tamus Bustello Saab**, pela avaliação das radiografias dos pacientes.

À **Prof^ª. Martha García Gomenso de Sánchez**, pelos ensinamentos em Metodologia Científica, e pelo apoio constante na realização desta pesquisa.

À **Prof^ª. Leide Parolin Marinoni** e **Prof. Dinarte José Giraldi**, pelos ensinamentos em didática.

Ao **Prof. Luiz Gonzaga Caleffe**, pelos ensinamentos em estatística.

À **Prof^a. Dra. Marilda M. Teixeira de Siqueira**, Chefe do Laboratório de Vírus Respiratório do Departamento de Virologia da Fundação Oswaldo Cruz, pela orientação técnica e fornecimento do material para sorogrupagem dos vírus sinciciais respiratórios identificados.

À **Prof^a. Mônica Lima Cat**, pelas importantes sugestões.

À **Prof^a Dra. Margarete Cristina da Silva Boguszewski e Dr. Ashok Mohan Thadani**, pelo auxílio na tradução para o inglês.

À **Angela da M. S. Martins**, pela orientação na realização da análise estatística.

À **Clara Lara de Freitas**, pela editoração do trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Pediatria, pela atenção e colaboração.

Aos Residentes do Departamento de Pediatria, pelo auxílio e compreensão.

Aos queridos colegas da pós-graduação **Priscila César, Simone Maria de Godoy Trippia, Fabiano Sandrini, Rosana Marques Pereira, Regina P. G. V. Cavalcante da Silva, Loraine Farias e Georgia Karina Morgenstern**, pela amizade e apoio constantes em todos os momentos que convivemos juntos.

Ao meu esposo, **Aristides Schier da Cruz**, pelas importantes sugestões, pela revisão do texto desta dissertação e pelo constante apoio e palavras de incentivo.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico**, que financiou esta pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vi
LISTA DE GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	vii
LISTA DE ANEXOS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 HISTÓRICO.....	5
2.2 DESCRIÇÃO.....	6
2.3 VARIAÇÃO ANTIGÊNICA.....	7
2.4 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	9
2.5 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO.....	14
2.6 EXCREÇÃO VIRAL.....	15
2.7 INFECÇÃO NOSOCOMIAL.....	15
2.8 PATOGÊNESE.....	17
2.9 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	20
2.10 ASPECTOS RADIOGRÁFICOS.....	24
2.11 COMPLICAÇÕES AGUDAS.....	25
2.12 COMPLICAÇÕES TARDIAS.....	26
2.13 PACIENTES COM ALTO RISCO PARA INFECÇÃO GRAVE POR VRS.....	27
2.14 DIAGNÓSTICO.....	36
2.15 TRATAMENTO.....	41
2.15 PREVENÇÃO.....	45
3. POPULAÇÃO E MÉTODOS	47
3.1 MÉTODO CIENTÍFICO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO.....	47
3.2 COLETA DE DADOS.....	48
3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS DE PACIENTES DE ACORDO COM A PESQUISA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS.....	51
3.4 COLETA DE ASPIRADO DE NASOFARINGE.....	54
3.5 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS.....	55
3.6 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA.....	57
3.7 IDENTIFICAÇÃO DOS GRUPOS DE VRS.....	58
3.8 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS.....	58
4. RESULTADOS	59
4.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	59
4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS.....	63
4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO.....	74
5. DISCUSSÃO	81
6. CONCLUSÕES	98
ANEXOS	100
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANF	- aspirado de nasofaringe
AP	- ântero-posterior
CIV	- comunicação inter-ventricular
CO ₂	- gás carbônico
DIAM	- diâmetro
DP	- derrame pleural
EIA	- ensaio imunoenzimático
ENPC	- estafilococo não produtor de coagulase
FC	- frequência cardíaca
FITC	- isotiocianato de fluoresceína
FR	- frequência respiratória
HC	- Hospital de Clínicas
HLA	- human leucocyte antigens
IF	- imunofluorescência
IFI	- imunofluorescência indireta
IGVRS	- imunoglobulina hiperimune anti-VRS
IRA / ARI	- infecções respiratórias agudas
LTQ	- laringotraqueobronquite
M	- molar
MAB	- anticorpo monoclonal
PaCO ₂	- pressão parcial arterial do gás carbônico
PBS	- solução salina tamponada
RGE	- refluxo gástro-esofágico
RX	- raio X
SaO ₂	- saturação de oxigênio
TQB	- traqueobronquite
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
VM	- ventilação mecânica
VRS / VRS	- vírus respiratório sincicial

LISTA DE QUADROS, GRÁFICOS E TABELAS

GRÁFICO 1 - PESQUISA DE VÍRUS REPIRATÓRIOS NAS 112 CRIANÇAS	60
TABELA 1 - SÍNDROME CLÍNICA E ETIOLOGIA DOS PACIENTES AVALIADOS.....	63
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO MENSAL DOS CASOS VRS POSITIVOS EM RELAÇÃO AO TOTAL DE CASOS	64
GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS POR FAIXA ETÁRIA.....	65
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS POR SEXO.....	65
QUADRO 1 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS EM RELAÇÃO AO PESO, FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	66
QUADRO 2 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS EM RELAÇÃO AOS SINAIS E SINTOMAS OBSERVADOS NA ADMISSÃO HOSPITALAR	67
QUADRO 3 - COMPARAÇÃO DOS ACHADOS RADIOLÓGICOS ENTRE OS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS	68
QUADRO 4 - ALTERAÇÕES DE HEMOGRAMA REFERENTES AOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS	69
QUADRO 5 - COMPARAÇÃO DAS SÍNDROMES CLÍNICAS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS	70
QUADRO 6 - COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS APLICADAS AOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS.....	71
QUADRO 7 - COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS.....	72
TABELA 2 - FATORES DE RISCO OBSERVADOS ENTRE OS PACIENTES VRS POSITIVOS.....	74
QUADRO 8 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO EM RELAÇÃO À IDADE, PESO, FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	75
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO POR SEXO	76
QUADRO 9 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO EM RELAÇÃO AOS SINAIS E SINTOMAS OBSERVADOS NA ADMISSÃO HOSPITALAR.....	77

QUADRO 10 - COMPARAÇÃO DAS SÍNDROMES CLÍNICAS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO.....	78
QUADRO 11 - COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS APLICADAS AOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO.....	79
QUADRO 12 - COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO	80
QUADRO 13 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E VRS NEGATIVOS	113
QUADRO 14 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS.....	115
QUADRO 15 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES VRS NEGATIVOS.....	115
QUADRO 16 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS 112 PACIENTES	116
QUADRO 17 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM OS VRS NEGATIVOS.....	117
QUADRO 18 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO	119
QUADRO 19 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO.....	120

LISTA DE ANEXOS

1- FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL	100
2- FICHA DE ACOMPANHAMENTO DIÁRIO DOS PACIENTES	102
3- FICHA DE COLORAÇÃO POR IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA.....	103
4- SOLUÇÕES, ANTICORPOS MONOCLONAIS E CONJUGADOS UTILIZADOS.....	104
5- DADOS REFERENTES AO GRUPO DE CRIANÇAS VRS POSITIVAS	107
6- DADOS REFERENTES AO GRUPO DE CRIANÇAS VRS NEGATIVAS.....	110
7- TESTES E RESULTADOS ESTATÍSTICOS	113

RESUMO

O vírus respiratório sincicial (VRS) é considerado o mais importante patógeno viral na infecção respiratória aguda (IRA), principalmente em lactentes menores de dois anos. Infecções por VRS ocorrem em surtos sazonais, com pico de incidência nos meses frios, associadas a um aumento significativo das hospitalizações por IRA. Crianças com fatores de risco, como prematuridade, cardiopatias congênitas, doenças pulmonares crônicas, imunodeficiências e idade inferior a seis semanas de vida, apresentam risco maior de hospitalização, morbidade e mortalidade por VRS. Os objetivos foram: 1) verificar a prevalência da infecção por VRS em lactentes menores de dois anos, com infecção aguda do trato respiratório inferior, hospitalizados nas Enfermarias Pediátricas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; 2) comparar as características clínicas, laboratoriais e evolutivas nos pacientes com e sem infecção por VRS e 3) comparar estas características nos pacientes VRS positivos com e sem fatores de risco. A identificação de vírus respiratórios foi realizada por técnica de imunofluorescência indireta em aspirado de nasofaringe. Dos 112 pacientes estudados, de abril a agosto de 1997, 46 (41,1%) apresentaram infecção por VRS. Nos meses de estudo, este agente foi identificado em 46,2%, 50,0%, 38,7% e 50,0% das amostras coletadas em abril, maio, junho e julho, respectivamente. Nenhum caso foi identificado no mês de agosto. Os pacientes VRS positivos eram significativamente mais jovens que os VRS negativos, com 87% das crianças menores de um ano e 71,7% menores de 6 meses. Os sinais e sintomas na admissão, bem como o manejo terapêutico foram semelhantes nos pacientes VRS positivos e negativos. No raio X de tórax, uma maior prevalência de hiperinsuflação ($p=0,0009$) e da associação de hiperinsuflação e infiltrado peribrônquico perihilar bilateral ($p=0,003$) foram encontradas nos pacientes com VRS. Estes pacientes tinham hemograma com percentual maior de linfócitos, enquanto os pacientes VRS negativos apresentaram maior contagem de leucócitos e neutrófilos. O VRS foi responsável por 71,4% das bronquiolites, 33,3% das broncopneumonias e 45% das traqueobronquites. A evolução clínica nos dois grupos foi semelhante. Entre os pacientes VRS positivos, 45,7% apresentavam um ou mais fatores de risco para doença grave por VRS. As características clínicas dos pacientes VRS positivos com e sem fatores de risco foram similares, exceto pela presença de sibilância, que foi mais frequente no grupo sem fatores de risco ($p=0,03$). Crianças com fatores de risco apresentaram maior gravidade, com maior frequência de casos de apnéia, necessidade de ventilação mecânica e tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva. Demonstrou-se que em Curitiba, o VRS é um importante patógeno na infecção do trato respiratório inferior em crianças. O período estudado provavelmente correspondeu a um surto de VRS na comunidade. Os pacientes infectados pelo VRS com fatores de risco apresentaram maior gravidade de doença do que os sem fatores de risco.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most important viral pathogen of acute respiratory infections (ARI), especially in infants younger than two years of age. RSV infection occurs in seasonal outbreaks with a peak incidence in cold months, and are attributed to a significant increase in the number of children hospitalized with ARI. Infants and children at highest risk for hospitalization, morbidity and mortality due to RSV are those with congenital heart disease, prematurity, chronic lung disease, immunosuppression and infants less than six weeks of age. The aims of this study were: 1) to assess the prevalence of RSV infections in infants under two years of age with acute lower respiratory infection, hospitalized in the pediatric wards of the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná State; 2) to compare clinical and laboratory findings and patient's outcome between those with and without RSV infection; 3) and to compare the clinical findings of patients having RSV infection with and without risk factors. Respiratory viruses were identified by indirect immunofluorescence assay of nasal secretion. Of 112 patients observed from April to August 1997, 46 (41,1%) had RSV infection confirmed. During the study periods of April, May, June and July, RSV was identified in 46,2%, 50,0%, 38,7% and 50,0% of patients tested, respectively. In August, no case of RSV was identified. Patients with RSV were considerably younger than patients without RSV, with 87% of them being less than twelve months old, and 71,7% less than 6 months of age. The clinical findings on admission as well as their management were similar in patients who had RSV infection and those who did not. On X-ray examination, a high prevalence of air trapping ($p=0,0009$) and a high association of air trapping and peribronchial thickening ($p=0,003$) were found in the patients with RSV. The white blood count differed between the patients with and without RSV infection: a high percentage of lymphocytes was found in the RSV group, and a high number of leucocyte and neutrophyl count was found in the non-RSV group. RSV was responsible for 71,4% of bronchiolitis, 33,3% of pneumonias and 45% of bronchitis. The clinical evolution in both patient groups was similar. Amongst patients positive for RSV infection, 45,7% presented one or more risk factors for severe forms of RSV infection. The clinical findings were similar in patients positive for RSV infection with and without risk factors, except for the presence of wheezing, which was more frequent in the group of patients without risk factors ($p=0,03$). Children with risk factors presented more severe clinical forms, with a greater prevalence of apnea, need for mechanical ventilation, and time spent in the Intensive Care Unit. This study demonstrated that RSV is an important pathogen of lower respiratory tract infection in children. The study period most likely coincided with a seasonal outbreak of RSV infection. Patients infected by RSV with risk factors presented more severe clinical forms of RSV infection than those without risk factors.

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As estimativas da Organização Mundial de Saúde, datadas de 1990, indicam que aproximadamente 12,9 milhões de crianças menores de 5 anos de idade morrem a cada ano nos países em desenvolvimento. Cerca de 4,3 milhões vão a óbito por infecções respiratórias agudas (GARENNE, RONSMANS, CAMPBELL, 1992). Outras estimativas têm indicado que cerca de 2/3 das mortes por infecções respiratórias agudas (IRA) ocorrem durante o primeiro ano de vida (LEOWSKI, 1986).

As infecções respiratórias constituem um problema de saúde pública mundial e são consideradas como prioritárias para intervenções, pela Organização Mundial de Saúde, que estabeleceu a meta de redução de 1/3 das mortes devido a IRA em crianças menores de 5 anos no período de 1990 a 2000 (GARENNE, RONSMANS, CAMPBELL, 1992).

Embora as IRA em lactentes possam ser causadas por diferentes agentes etiológicos, os vírus são responsáveis por mais da metade dessas infecções (HEMMING, 1994). O vírus respiratório sincicial (VRS) é considerado como o mais importante patógeno, principalmente em crianças menores de 2 anos (PARROT, KIM, ARROBIO *et al.*, 1973; GLEZEN, DENNY, 1973). Infecção por VRS ocorre em surtos sazonais, com pico de incidência nos meses de outono e inverno nos climas temperados, associada a altas taxas de hospitalização e mortes por doença respiratória aguda (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973; ANDERSON, PARKER, STRIKAS, 1990).

Em alguns locais, o VRS é responsável por aproximadamente 50% dos casos de hospitalização pediátrica durante períodos de surto, manifestando principalmente com quadros clínicos de bronquiolite e pneumonia (WASHBURNE, BOCCHINI, JAMISON, 1992).

Entre os lactentes infectados 1 a 2% requerem hospitalização. Dos que são hospitalizados, 0,5 a 1% morrem (LAW, DE CARVALHO *et al.*, 1993).

Crianças híginas com infecção respiratória por VRS geralmente apresentam evolução favorável. Estudos demonstram que crianças com condições pré-existent de risco, como cardiopatias congênitas (MacDONALD, HALL, SUFFIN *et al.*, 1982), doenças pulmonares crônicas (GROOTHUIS, GUTIERREZ, LAUER, 1988), imunodeficiências (HALL, POWELL, MacDONALD *et al.*, 1986), idade inferior a seis semanas de vida (GREEN, BRAYER, SCHENKMAN *et al.*, 1989) e prematuridade (MEERT, HEIDEMANN, ABELLA *et al.*, 1990), apresentam um risco maior de hospitalização, de morbidade e de mortalidade por VRS.

Estudos clínicos e epidemiológicos realizados no Brasil têm demonstrado a importância do VRS como agente causal de infecções respiratórias em crianças, tanto a nível ambulatorial como hospitalar (CANDEIAS, 1967; NASCIMENTO, SIQUEIRA, SUTMÖLLER *et al.*, 1991; STRALIOTTO, 1995; MELLO, OLIVEIRA, 1997). Porém, em Curitiba, não há até o momento, dados que demonstrem a magnitude deste problema.

Diante da frequência e gravidade das infecções respiratórias em crianças causadas pelo vírus respiratório sincicial, este estudo, realizado nas Unidades de Internação Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná , teve por objetivos:

- 1) determinar a prevalência de infecção por vírus respiratório sincicial em lactentes hospitalizados com infecção aguda do trato respiratório inferior, no período de 18 de abril a 18 de agosto de 1997;
- 2) obter dados comparativos de características clínicas, radiológicas e laboratoriais, entre os pacientes com e sem infecção por VRS;
- 3) comparar dados relativos às características clínicas e laboratoriais atribuídas ao VRS entre os grupos de pacientes com e sem fatores de risco para doença grave por VRS.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Infecções respiratórias agudas reconhecidamente causam grande morbidade e altas taxas de mortalidade principalmente em lactentes e pré-escolares (WHO, 1981). Crianças podem desenvolver 6 a 8 episódios de infecção respiratória aguda por ano, muitos dos quais envolvendo o trato respiratório inferior (GLEZEN, DENNY, 1973).

Estudos realizados em diversas partes do mundo analisando a distribuição de diferentes categorias clínicas de IRA, encontraram que entre as doenças respiratórias, as infecções do trato respiratório inferior na forma de bronquiolite e pneumonia, são as mais importantes causas de morte (WHO, 1981).

Têm-se reconhecido que com maiores esforços políticos, científicos e educacionais, pode-se efetivamente elaborar medidas de controle, prevenção e terapêutica das IRA. Entre as medidas necessárias, destaca-se a identificação dos agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias, bem como suas características epidemiológicas nas diferentes regiões do mundo (BALE, 1990).

Estudos epidemiológicos demonstram que os agentes virais são os maiores implicados nos casos de IRA. Pesquisa desenvolvida na década de 80, envolvendo países da América do Sul (incluindo o Brasil), África e Ásia, concluiu que os vírus foram responsáveis mais frequentemente por IRA do que as bactérias. VRS foi o vírus mais frequente. Parainfluenza 1, 2 e 3, influenza A e

B e adenovírus também foram encontrados em frequência variada nos diferentes países (SELWYN *et al.*, 1990). Estes dados confirmam os achados de outros estudos realizados nos Estados Unidos (GLEZEN, DENNY, 1973), e em países Europeus (ORSTAVIK, GRANDIEN, HALONEN *et al.*, 1984).

Frente às referências citadas, observa-se que os agentes virais constituem os principais causadores de IRA em crianças, e entre eles, destaca-se o VRS.

INFECÇÕES POR VÍRUS RESPIRATÓRIO SINCICIAL

2.1 HISTÓRICO

VRS foi isolado em 1956 por MORRIS, BLOUNT e SAVAGE, de uma colônia de chimpanzés com doença respiratória, e recebeu o nome de Agente da Coriza do Chimpanzé. Posteriormente, em 1957, CHANOCK e FINBERG isolaram um vírus similar em crianças hospitalizadas com broncopneumonia e laringotraqueobronquite. O vírus foi então renomeado como vírus respiratório sincicial, baseado na sua habilidade de formar sincícios em cultura de células e sua predileção pelo trato respiratório.

2.2 DESCRIÇÃO

O VRS pertence à família *Paramyxoviridae*, gênero *Pneumovirus* (TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

É um vírus RNA de fita simples, não segmentado, com polaridade negativa. O invólucro é altamente pleomorfo e tem origem na membrana citoplasmática da célula infectada. Mede de 90 a 300nm de diâmetro. O envelope viral externo apresenta projeções de glicoproteínas semelhante a espículas, das quais existem dois tipos principais, as glicoproteínas G e F (HODES, 1998).

São descritas 10 proteínas virais codificadas pelo genoma do VRS. Três dessas proteínas (N, P e L) estão associadas ao nucleocapsídeo, quatro com o envelope (F, G, M e M2), duas são proteínas não estruturais do vírion (NS1 ou 1C e NS2 ou 1B), e a proteína SH (pequena proteína hidrófoba) está inserida na membrana plasmática da célula hospedeira. As duas proteínas glicosiladas de superfície, proteínas G e F, parecem participar da infectividade, patogênese e resposta imune ao vírus. A glicoproteína G está envolvida na fixação do vírus às células do hospedeiro. A proteína F ou de Fusão parece iniciar a penetração viral pela fusão da membrana viral com a membrana celular. Também promove a disseminação do vírus pela fusão de uma célula infectada com uma adjacente, resultando na formação de sincícios (HALL, 1992).

VRS é relativamente instável sob várias condições. À temperatura de 37°C, ocorre inativação de 90% dos vírus em 24 horas. Congelamento lento e descongelamento resultam em significativa inativação. No entanto, quando congelado rapidamente em banho de gelo seco e álcool e armazenado a -70°C, a atividade é lentamente perdida. Abaixo de pH 5 o vírus é rapidamente inativado, sendo estável em pH 7,5 (HAMBLING, 1964).

2.3 VARIAÇÃO ANTIGÊNICA

Com a utilização de anticorpos monoclonais, tornou-se possível separar antigenicamente as amostras de VRS em dois grandes grupos: grupo A e grupo B (MUFSON, ÖRVELL, RAFNAR *et al.*, 1985) ou grupos 1 e 2 (ANDERSON, HIERHOLZER, TSOU *et al.*, 1985). O grupo A é representado pela cepa Long e o grupo B pela cepa 18537 (ANDERSON, HIERHOLZER, TSOU *et al.*, 1985).

Os dois grupos diferem em 5 das proteínas estruturais, incluindo a glicoproteína G, a glicoproteína de Fusão (F), a proteína N, a fosfoproteína (P) e a proteína hidrofóbica pequena SH (CANE, PRINGLE, 1991). Entretanto, os grupos parecem divergir primariamente na glicoproteína G (ANDERSON, HIERHOLZER, TSOU *et al.*, 1985; MUFSON, ÖRVELL, RAFNAR *et al.*, 1985)

Os grupos A e B do VRS têm sido isolados no mundo todo há mais de 25 anos (ANDERSON, HIERHOLZER, TSOU *et al.*, 1985; MONTO, OHMIT, 1990), e circulam simultaneamente durante as epidemias. A proporção representada pela cepa A ou B bem como suas variantes antigênicas podem variar na mesma comunidade (HENDRY, PIERIK, McINTOSH, 1989; HALL, WALSH, SCHNABEL *et al.*, 1990; SIQUEIRA, NASCIMENTO, 1990; ANDERSON, HENDRY, PIERIK *et al.*, 1991)

Estudos demonstram que amostras do grupo A frequentemente predominam, mas algumas epidemias têm o grupo B como dominante (HENDRY, PIERIK, McINTOSH, 1989; HALL, WALSH, SCHNABEL *et al.*, 1990; FREYMUTH, PETITJEAN, POTHIER *et al.*, 1991; SIQUEIRA, NASCIMENTO, ANDERSON, 1991; THOMAS, MARGACH, ORVEL *et al.*, 1994).

Alguns autores sugerem uma maior gravidade clínica da doença produzida pelo grupo A do VRS (TAYLOR, MORROW, SCOTT *et al.* 1989; HALL, WALSH, SCHNABEL *et al.* 1990; McCONNOCHIE, HALL, WALSH *et al.* 1990).

Outros estudos não suportam tal hipótese, não encontrando diferenças quanto à virulência dos grupos entre os infectados (HENDRY, TALIS, GODFREY *et al.*, 1986; MUFSON, BELSHE, ÖRVEL *et al.*, 1988; McINTOSH, PIERIK, HENDRY, 1988).

2.4 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Distribuição

O vírus respiratório sincicial apresenta distribuição mundial, com evidência de infecção em todas as populações estudadas por técnicas sorológicas (DOGGETT, 1965).

Variação Sazonal

Infecções por VRS ocorrem em surtos anuais, com característico padrão de sazonalidade. Nos climas temperados os surtos associam-se com os meses de inverno, iniciando-se abruptamente no final do outono e estendendo-se até a primavera, com duração de 5 a 6 meses (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973; GILCHRIST, TÖRÖK, GARY JR. *et al.*, 1994).

Este padrão sazonal tem sido descrito em vários países como Estados Unidos (GILCHRIST, TÖRÖK, GARY JR. *et al.*, 1994), Canadá (LAW, DE CARVALHO *et al.*, 1993), França (FREYMUTH, PETITJEAN, POTHIER *et al.*, 1991), Dinamarca, Finlândia e Noruega (ORSTAVIK, GRANDIEN, HALONEN *et al.*, 1984).

Em algumas regiões estudadas, os surtos apresentaram periodicidade característica, alternando períodos curtos (7 a 12 meses) e longos (13 a 16 meses) de intervalo entre o pico máximo de uma epidemia e a epidemia seguinte (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973; GLEZEN DENNY, 1973; FLORMAN, McLAREN, 1988; MUFSON, BELSHE, ÖRVEL *et al.*, 1988). Em geral, as epidemias que ocorrem após curtos intervalos,

atingindo o meio do inverno, são mais graves do que as que ocorrem na primavera, após longos intervalos (DENNY, COLLIER, HENDERSON *et al.*, 1977).

Em climas quentes, tropicais e subtropicais, as epidemias de VRS estão associadas à estação das chuvas (SUNG, MURRAY, CHAN *et al.*, 1987; WEBER, DACKOUR, USEN *et al.*, 1998).

Infecções por VRS são infrequentes durante os meses de verão (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973; FLORMAN, McLAREN, 1988; GILCHRIST, TÖRÖK, GARY JR. *et al.*, 1994), embora exceções ocorram, como observado por WASHBURNE, BOCCHINE, JAMISON (1992), que encontraram significativa percentagem de crianças com doença respiratória causada por VRS nesta estação do ano, com gravidade semelhante aos casos ocorridos no inverno.

Outra característica observada é que durante um surto de VRS, raramente um outro agente viral causa surto concomitante (GLEZEN, DENNY, 1973), embora possa haver co-circulação de outros agentes, como influenza, adenovírus e parainfluenza 3.

Prevalência, incidência e mortalidade

As epidemias de VRS são marcadamente associadas com aumento do número de pacientes hospitalizados por bronquiolite, pneumonia e outras formas de doença do trato respiratório inferior (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973; ANDERSON, PARKER, STRIKAS, 1990). Por outro lado, períodos de pequena

atividade do VRS coincidem com períodos de menor número de hospitalizações por doenças respiratórias (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973).

Cerca de 70 a 80% de todas as hospitalizações por doença respiratória aguda podem ser atribuídas ao VRS durante os surtos anuais (TRISTRAM, WELLIVER, 1995). É considerado como o maior contribuinte para os casos de óbito durante o inverno entre lactentes (ANDERSON, PARKER, STRIKAS, 1990).

Com a utilização de testes sorológicos e/ou isolamento viral, evidência de infecção foi encontrado em 24% das crianças com pneumonia, 40% das crianças com bronquiolite, e menor proporção em outros pacientes hospitalizados com doença respiratória nos Estados Unidos (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1978). Estudo realizado em Washington - DC em 13 epidemias consecutivas de VRS, durante os meses de pico de atividade do vírus, este foi responsável por 47 a 78% dos casos de bronquiolite e 36 a 65% dos casos de pneumonia (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973).

Entre as crianças infectadas, aproximadamente 40 a 50% evoluirão para infecção do trato respiratório inferior, e destas, 0,4 a 1% necessitarão de hospitalização (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1978).

Embora a mortalidade seja baixa em hospedeiros normais, variando de 0,5 a 1,5% (MEDICAL RESEARCH COUNCIL SUBCOMMITTEE ON RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS VACCINES, 1978; HALL, KOPELMAN, DOUGLAS JR. *et al.*, 1979), pode ser significativamente mais elevada em crianças com doenças pulmonares, cardiopatias congênitas e outras enfermidades crônicas (HALL, KOPELMAN, DOUGLAS JR. *et al.*, 1979; NAVAS, WANG, DE CARVALHO *et al.*, 1992).

Aquisição da infecção de acordo com a idade

Infecção primária por VRS habitualmente ocorre em crianças com menos de dois anos de vida, com maior incidência entre 2 e 6 meses. Em estudo realizado por PARROT, KIM, ARROBIO *et al.* (1973), analisando onze epidemias consecutivas de VRS nos Estados Unidos, observou-se que bronquiolite e pneumonia ocorreram com maior frequência aos 2 meses, com diminuição progressiva da frequência de acordo com o aumento da idade. Outros pesquisadores observaram em diversos centros da Inglaterra que a incidência de infecções por VRS foi predominante no primeiro ano de vida, principalmente entre 1 e 3 meses, com declínio subsequente (MEDICAL RESEARCH COUNCIL SUBCOMMITTEE ON RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS VACCINES, 1978).

Apesar de o pico de incidência ocorrer nos primeiros 6 meses de vida, a infecção é incomum no período neonatal (PARROT, KIM, ARROBIO *et al.*, 1973). Entretanto, estudos demonstram que o VRS pode infectar neonatos, principalmente prematuros. Os autores alertam que nesta faixa etária a doença pode manifestar-se de modo atípico, com sinais inespecíficos como recusa alimentar e letargia ou apnéia (HALL, KOPELMAN, DOUGLAS JR. *et al.*, 1979).

Infecção primária e reinfecções

Estudos soroepidemiológicos demonstram que aproximadamente metade dos lactentes são infectados durante sua primeira exposição ao VRS, e praticamente 100% são infectados após passar por duas epidemias (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973).

Reinfecções são comuns em crianças e adultos, apesar da presença de anticorpos locais e sistêmicos específicos e anticorpos neutralizantes (HENDERSON, COLLIER, CLYDE JR. *et al.*, 1979; GLEZEN, TABER, FRANK *et al.*, 1986). A gravidade da doença diminui progressivamente com as reinfecções. (HENDERSON, COLLIER, CLYDE JR. *et al.*, 1979). Em estudo realizado durante 10 anos em um centro educacional de crianças nos Estados Unidos, observou-se que 98% das crianças adquiriram VRS durante sua primeira exposição, 75% na segunda e 65% quando expostas pela terceira vez. O aumento da idade das crianças foi associado a diminuição da frequência de envolvimento do trato respiratório inferior, atribuído primariamente à redução dos casos de bronquiolite (HENDERSON, COLLIER, CLYDE JR. *et al.*, 1979).

Distribuição por sexo

De modo geral, meninos e meninas parecem ser igualmente afetados pelo VRS (GLEZEN, DENNY, 1973). Estudos epidemiológicos têm observado que crianças do sexo masculino, quando comparadas com as do sexo feminino, são mais propensas a desenvolver infecção do trato respiratório inferior nos primeiros meses de vida (HOLBERG, WRIGTH, MARTINEZ *et al.*, 1991), a apresentar infecção mais grave (GLEZEN, PAREDES, ALLISON *et al.*, 1981), e a ser hospitalizadas (PARROT, KIM, ARROBIO *et al.*, 1973; MEDICAL RESEARCH COUNCIL SUBCOMMITTEE ON RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS VACCINES, 1978).

2.5 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

A introdução do vírus nas famílias parece ocorrer mais comumente pelas crianças que frequentam creches ou escolas, e espalha-se efetivamente entre os familiares expostos (HALL, GEIMAN, BIGGAR *et al.*, 1976).

A disseminação pode ocorrer pelo contato direto com grandes gotículas de secreção do indivíduo infectado, ou por auto inoculação em mucosa nasal ou conjuntival após tocar em superfícies contaminadas. Pequenas gotículas de aerossol não parecem constituir rota importante de transmissão do vírus (HALL, DOUGLAS JR., 1981).

A transmissão do VRS por fômites foi observada por HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN (1980), que demonstraram que o vírus veiculado em secreção nasal de lactentes infectados agudamente, mantém sua infectividade em superfícies não porosas por mais de 6 horas, em luvas de borracha por mais de 1 hora e meia, em roupas por 30-45 minutos e nas mãos por aproximadamente 20 minutos.

Esses achados indicam que o VRS pode sobreviver por tempo suficiente no ambiente para ser transferido para as mãos após contato com superfícies contaminadas, e posteriormente para auto-inoculação ou transmissão para outros indivíduos ou pacientes (HALL, DOUGLAS JR., 1981).

2.6 EXCREÇÃO VIRAL

O vírus pode ser excretado pelos pacientes por períodos variáveis de 1 a 21 dias (HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN, 1976; HALL, HALL, SPEERS, 1979), existindo relatos de eliminação por tempo mais prolongado, como 199 dias em criança com síndrome da imunodeficiência adquirida (KING JR., BURKE, CLEMENS *et al.*, 1993).

2.7 INFECÇÃO NOSOCOMIAL

O VRS é considerado uma grande causa de infecção nosocomial, principalmente em unidades neonatais, onde atinge preferencialmente recém-nascidos prematuros (HALL, KOPELMAN, DOUGLAS JR. *et al.*, 1979), ou pacientes imunossuprimidos, particularmente aqueles recebendo quimioterapia para neoplasias, que apresentam significativa morbidade, além de altas taxas de mortalidade pelo vírus. (HALL, POWEL, MacDONALD *et al.*, 1986; LANGLEY, LeBLANC, WANG *et al.*, 1997).

GARDNER, COURT, BLOCKLEBANK *et al.* (1973), no início da década de 70, já observaram que num período de quatro meses de surto de VRS, 15 crianças adquiriram a infecção no ambiente hospitalar. Posteriormente, estudo realizado na Universidade de Rochester (EUA) verificou que 32% das crianças contato de pacientes com VRS foram infectadas durante a sua hospitalização. Os contatos infectados tiveram tempo médio de hospitalização significativamente mais longo do que os contatos não infectados (HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN *et al.*, 1975).

O mesmo estudo verificou também que 42% da equipe de atendimento hospitalar, incluindo médicos, estudantes e enfermeiros, adquiriu infecção pelo VRS. Os autores sugerem que a equipe de atendimento provavelmente representa um papel importante na transmissão intra-hospitalar do VRS.

Pesquisa subsequente do mesmo grupo, avaliou a aplicação de medidas de controle da infecção na epidemia de VRS do ano seguinte. Observou-se uma redução significativa na percentagem de contatos infectados. Contudo, 56% dos membros da equipe adquiriram o vírus. Os investigadores concluíram que com os cuidados que foram adotados foi possível diminuir a transmissão para as crianças contato, mas que a equipe de atendimento continuou sendo contaminada, provavelmente por auto-inoculação de secreções infectadas em suas mãos ou fômites, ou diretamente por grandes gotículas no contato com os pacientes (HALL, GEIMAN, DOUGLAS JR. *et al.*, 1978).

Em vista desses achados, procedimentos de controle de infecção devem ser considerados na prevenção da disseminação nosocomial do VRS. A lavagem de mãos é considerada o mais importante desses procedimentos. O uso de avental para contato com as crianças infectadas, e troca deste entre os atendimentos, pode prevenir a contaminação das roupas; objetos e superfícies potencialmente contaminados por secreções devem ser reconhecidos e adequadamente limpos; o uso de máscara é questionável e o uso de luvas parece não ser oportuno, uma vez que o vírus sobrevive melhor nas luvas do que na pele, porém pode ser útil na prevenção da auto-inoculação, pois dificilmente as pessoas tocam sua face quando com luvas. Outros cuidados incluem o corte dos pacientes infectados e da equipe de atendimento, além da limitação do tráfego entre as enfermarias. Quartos isolados podem ser reservados

para crianças de alto risco de desenvolver doença grave pelo vírus, que podem adquirir a infecção nosocomialmente (HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN, 1980; HALL, DOUGLAS JR., 1981).

2.8 PATOGÊNESE

O período médio de incubação da doença causada pelo VRS varia de 2 a 8 dias (GARDNER, COURT, BROCKLEBANK *et al.*, 1973). A inoculação do vírus pode ocorrer pela mucosa nasal ou conjuntival, sendo a mucosa oral rota menos sensível (HALL, DOUGLAS JR., 1981). A disseminação ao longo do trato respiratório parece ocorrer por transferência do vírus de célula para célula por pontes inter-citoplasmáticas. O vírus pode se espalhar do trato respiratório superior para o inferior, com envolvimento das vias aéreas em todos os níveis (HALL, 1992).

A histopatologia caracteriza-se por infecção do epitélio bronquiolar, com subsequente necrose das células epiteliais. Em adição, há um infiltrado peribronquiolar de linfócitos, células plasmáticas e macrófagos. Observa-se edema de submucosa, mas sem alterações no tecido elástico e musculatura lisa. Como resultado dessas alterações, formam-se rolhas de muco com restos celulares, o que leva a áreas de obstrução parcial ou completa de vias aéreas, resultando em hiperinsuflação e atelectasias difusas ou focais (AHERNE, BIRD, COURT *et al.*, 1970; PRINCE, JENSON, HORSWOOD *et al.*, 1978).

Frequentemente, lactentes com doença do trato respiratório inferior por VRS têm evidências patológicas de pneumonia e bronquiolite. Casos de pneumonia demonstram alterações de brônquios e bronquíolos, infiltrado intersticial de células mononucleares, que são algumas vezes acompanhadas por áreas de edema e necrose focal que levam a preenchimento alveolar, consolidação e colapso (AHERNE, BIRD, COURT *et al.*, 1970; PRINCE, JENSON, HORSWOOD *et al.*, 1978).

Várias observações têm sugerido que mecanismos imunológicos estejam envolvidos na patogênese da infecção por VRS na infância. Os casos mais graves ocorrem durante um período onde o lactente invariavelmente possui anticorpos maternos específicos adquiridos por via placentária e em uma fase em que a criança é imunologicamente imatura. Crianças com alto nível de anticorpos circulantes induzidos por uma vacina inativada contra o VRS, apresentaram doença mais grave quando expostas ao vírus (KIM, CANCHOLA, BRANDT *et al.*, 1969). Crianças mais novas e mais gravemente afetadas apresentam, com frequência excreção viral abundante e prolongada (HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN, 1975; HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN, 1976).

Tem sido sugerido que uma reação por imunocomplexos ocorre no pulmão do lactente, composto pelo VRS e anticorpos IgG adquiridos passivamente, especialmente quando a defesa local de anticorpos secretórios estaria ausente (CHANOCK, 1970). Outros autores sugerem o envolvimento de resposta específica mediada por IgE, histamina e leucotrieno C₄ nas manifestações da doença do trato respiratório inferior, especialmente na gênese da sibilância (WELLIVER, WONG, SUN *et al.*, 1981; WELLIVER, SUN, RINALDO *et al.*, 1986; VOLOVITZ, WELLIVER, DE CASTRO *et al.*, 1988).

Alguns pesquisadores atribuem a gravidade da expressão clínica da doença em lactentes novos à imaturidade imunológica (ROSS, PINKERTON, ASSAAD, 1971; BRUHN, YEAGER, 1977).

A imunidade adquirida naturalmente com a infecção por VRS é incompleta. Infecções repetidas são comuns, mas doença grave raramente ocorre após o envolvimento primário (HALL, WALSH, LONG *et al.*, 1991).

Anticorpos maternos não proporcionam proteção completa durante a lactância. Alguns estudos têm sugerido que altos níveis de anticorpos maternos correlacionam-se com baixas taxas de infecção e com menor gravidade (GLEZEN, PAREDES, ALLISON *et al.*, 1981), mas há os que discordam disso (PARROT, KIM, ARROBIO *et al.*, 1973).

As glicoproteínas F e G estão implicadas na resposta humoral para o VRS. Estudos indicam que a glicoproteína F é o mais importante antígeno na indução de imunidade cruzada entre os grupos A e B do VRS, enquanto a glicoproteína G induz imunidade grupo específico (JOHNSON, OLMSTED, PRINCE *et al.*, 1987; HENDRY, BURNS, WALSH *et al.*, 1988).

A imunidade mediada por células possivelmente está envolvida na resposta à infecção e na recuperação clínica. Adultos e crianças com deficiências de imunidade celular apresentam doença de maior gravidade e excreção viral mais prolongada do que os hospedeiros imunocompetentes (FISHAUT, TUBERGEN, McINTOSH, 1980; HALL, POWELL, MacDONALD *et al.*, 1986).

Alternativamente, infecção grave por VRS no lactente pode ser explicado sem o envolvimento de mecanismos imunológicos. Exposição a grandes quantidades de vírus, somados a anatomia desfavorável das vias aéreas durante um estágio vulnerável do desenvolvimento, pode ser suficiente para produzir a doença grave observada em bebês jovens (ROSS, PINKERTON, ASSAAD, 1971; REID, 1977).

2.9 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A infecção primária por VRS é geralmente sintomática, com quadro clínico podendo variar desde resfriado comum até quadros graves de bronquiolite e pneumonia. Portadores assintomáticos do vírus são infreqüentes (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973).

O risco de a infecção primária resultar em doença do trato respiratório inferior é variável, ocorrendo em aproximadamente metade dos casos conforme KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.* (1973), porém, quando esta ocorre no segundo ano de vida o risco diminui, como demonstrado por GLEZEN, TABER, FRANK *et al.* (1986). Estes autores verificaram evidência de infecção do trato respiratório inferior em 21,6% das 88 crianças com infecção primária no primeiro ano de vida. Quando a primeira infecção ocorria após os 12 meses, o envolvimento do trato respiratório inferior era de apenas 6%. HENDERSON, COLLIER, CLYDE JR. *et al.* (1979) observaram que em crianças que frequentavam creche, o risco de infecção primária evoluindo para doença do trato respiratório inferior era maior, o qual ocorreu em mais da metade das crianças acompanhadas.

As manifestações clínicas associadas ao VRS são dependentes da idade. Até o segundo ano de vida, predominam os quadros de bronquiolite e pneumonia, e com menor frequência a traqueobronquite e laringotraqueobronquite (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973). Outras manifestações também observadas são infecção do trato respiratório superior, apnéia e otite média aguda. Em crianças maiores e adultos, predominam infecção do trato respiratório superior, bronquite e pneumonia (TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Após o período de incubação, iniciam-se os sintomas do trato respiratório superior que consistem em rinorréia, congestão nasal, irritação faríngea, febre e tosse. Esses sintomas precedem por vários dias o envolvimento do trato respiratório inferior (TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Febre ocorre comumente na fase inicial da doença, com intensidade variando de 38 a 40°C e duração de 5 a 6 dias (PUTTO, RUUSKANEN, MEURMAN, 1986). Frequentemente está ausente na admissão hospitalar (HALL, 1992). A febre parece ser mais comum nas infecções primárias, mas esteve presente em 24 a 40% das crianças reinfetadas múltiplas vezes (HENDERSON, COLLIER, CLYDE JR. *et al.*, 1979).

Tosse é um sintoma também frequente e pode ser a manifestação predominante. O caráter paroxístico pode existir, associado muitas vezes a vômitos (HALL, McCARTHY, 1995).

Geralmente, após vários dias de sintomatologia de infecção do trato respiratório superior, o envolvimento do trato respiratório inferior torna-se evidente, com início de dispnéia, aumento da frequência respiratória e retração dos músculos intercostais, que é particularmente proeminente na bronquiolite (HALL, McCARTHY, 1995).

A ausculta do tórax é variável e depende da síndrome clínica predominante. Pode revelar estertores bolhosos, crepitantes, roncosp ou sibilos, que podem ser intermitentes e com intensidade variável (HALL, McCARTHY, 1995).

Em estudos de diferentes localidades a proporção dos casos de pneumonia e bronquiolite variam de 1:1 a 7:1. Essa variabilidade decorre da grande dificuldade de se diferenciar as duas síndromes por critérios clínicos. Outra dificuldade está na interpretação dos exames radiológicos, uma vez que ambas as síndromes produzem infiltrados no raio X. Na bronquiolite as opacidades são na maioria das vezes resultantes de atelectasia e não da inflamação intersticial e comprometimento alveolar da pneumonia (GLEZEN, 1977). Clinicamente a bronquiolite é caracterizada pela presença de sibilância e hiperinsuflação e a pneumonia pela ausculta de roncosp e estertores crepitantes, com ou sem sibilância. Frequentemente as duas síndromes são combinadas, e a pneumonia parece ser uma continuação da bronquiolite (HALL, 1992).

Cianose não é comumente observada em crianças hospitalizadas com infecção do trato respiratório inferior por VRS, apesar de hipoxemia poder existir. HALL C.B., HALL W.J., SPEERS *et al.* (1979) constataram que em um grupo de crianças hospitalizadas por bronquiolite e pneumonia por VRS, a média de saturação arterial de oxigênio era de 87%, com variação de 74 a 95%, com pouca correlação clínica. As anormalidades de saturação de oxigênio prolongaram-se mesmo após a alta hospitalar, quando a maioria das crianças continuavam hipoxêmicas. Outros autores observaram correlação entre cianose e maior requerimento de oxigênio durante a hospitalização. Consideraram saturação arterial de oxigênio determinada por oximetria de pulso como o melhor preditor objetivo de gravidade de doença (MULHOLLAND, OLINSKI, SHANN, 1990; SHAW, BELL, SHERMAN, 1991).

A duração da doença é geralmente de 7 a 12 dias (HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN, 1976). Grande parte das crianças hospitalizadas com infecção do trato respiratório inferior apresentam melhora clínica após 3-4 dias, e a maioria recebe alta após 3-8 dias (HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN, 1975; McMILLAN, TRISTRAM, WEINER *et al.*, 1988). Hospitalização prolongada tem sido associada à idade inferior a 6 semanas (GREEN, BRAYER, SCHENKMAN *et al.*, 1989), necessidade de entubação e ventilação mecânica e presença de doenças cardíacas ou respiratórias de base (McMILLAN, TRISTRAM, WEINER *et al.*, 1988).

Otite média é uma complicação comum de infecção por VRS em lactentes (HENDERSON, COLLIER, SANYAL *et al.*, 1982; RUUSKANEN, AROLA, PUTTO-LAURILA *et al.*, 1989). Esta frequência permanece elevada mesmo durante as reinfecções em crianças mais velhas (HENDERSON, COLLIER, CLYDE JR. *et al.*, 1979). O VRS pode ser recuperado do ouvido médio como único patógeno, ou em associação com bactérias como o *Streptococcus pneumoniae*. Foi observado também que epidemias de VRS causam um aumento significativo de ocorrência de otite média. Nesses períodos, falhas terapêuticas com o uso de antimicrobianos podem ser atribuídas à etiologia viral da doença (SARKKINEN, RUUSKANEN, MEURMAN *et al.*, 1985).

O VRS tem sido ocasionalmente associado a exantema (BERKOVICH, KIBRICK, 1964; DRAELOS, HANSEN, JAMES, 1986) e alterações cardíacas as quais incluem miocardite, bloqueio átrio-ventricular e taquiarritmias (GILES, GOHD, 1976; DONNERSTEIN, BERG, SHEHAB *et al.*, 1994). O envolvimento do sistema nervoso central também é raro, com descrições de ocorrência de meningite, ataxia e hemiplegia (KENNEDY, CHRZANOWSKA, ROBINSON *et al.*, 1986; WALLACE, ZEALLEY, 1970).

2.10 ASPECTOS RADIOGRÁFICOS

Os achados radiológicos encontrados em crianças com infecção do trato respiratório inferior por VRS variam desde um exame normal até pneumonias extensas. Tipicamente observam-se áreas de infiltrado peribrônquico perihilar bilateral e hiperinsuflação pulmonar (RICE, LODA, 1966; SIMPSON, HACKING,

COURT *et al.*, 1974; WILDIN, CHONMAITREE, SWISCHUK, 1988). Hiperinsuflação é particularmente indicativo de infecção por VRS e pode ser a única anormalidade observada (SIMPSON, HACKING, COURT *et al.*, 1974). A presença de atelectasia foi observada por WILDIN, CHONMAITREE, SWISCHUK (1988) em 41% dos exames avaliados de crianças com VRS, embora alguns autores acreditem que sua real incidência seja difícil de conhecer, devido às dificuldades diagnósticas em relação à consolidação (GLEZEN, 1977). Consolidação pulmonar também é um achado frequente geralmente acompanhado de hiperinsuflação, e tende a apresentar distribuição subsegmentar (SIMPSON, HACKING, COURT *et al.*, 1974; GARDNER, 1977), principalmente envolvendo lobo superior direito ou lobo médio (RICE, LODA, 1966).

2.11 COMPLICAÇÕES AGUDAS

As complicações agudas da infecção respiratória por VRS incluem a apnéia, falência respiratória e raramente infecção bacteriana secundária (HALL, McCARTHY, 1995).

A apnéia, associada ou não a sintomas respiratórios, tem incidência variável de 16 a 20 % (BRUHN, MOKROHISKY, McINTOSH, 1977; ANAS, BOETTRICH, HALL *et al.*, 1982). Fatores predisponentes significativamente correlacionados a apnéia incluem prematuridade ao nascimento, baixa idade cronológica pós-natal e história de apnéia da prematuridade (BRUHN, MOKROHISKY, McINTOSH, 1977; ANAS, BOETTRICH, HALL *et al.*, 1982; CHURCH, ANAS, HALL *et al.*, 1984). Estudo com

neonatos infectados por VRS, sugerem que nesta faixa etária a apnéia pode ser a manifestação predominante da doença (HALL, KOPELMAN, DOUGLAS JR. *et al.* 1979).

Falência respiratória, apnéia e hipercapnia são as principais razões que levam algumas crianças a ventilação assistida (HALL, McCARTHY, 1995).

Infecção bacteriana secundária é infrequente na infecção por VRS. Em estudo prospectivo realizado durante 9 anos com lactentes hospitalizados com doença do trato respiratório inferior pelo VRS, infecção bacteriana secundária ocorreu em apenas 1,2% de todos os casos analisados. A maioria das crianças que apresentaram infecção bacteriana subsequente tinha algum fator de risco como prematuridade e doenças cardíacas (HALL, POWELL, SCHNABEL *et al.*, 1988).

2.12 COMPLICAÇÕES TARDIAS

Estudos epidemiológicos e clínicos têm encontrado altas taxas de sibilância e anormalidades da função pulmonar, ocorrendo em crianças após bronquiolite e outras manifestações do trato respiratório inferior por VRS (HALL, McCARTHY, 1995). Há duas hipóteses para explicar isto: ou a bronquiolite contribui para o desenvolvimento de sibilância subsequente, ou alternativamente, a doença diagnosticada como bronquiolite serviria somente como um marcador para detecção precoce daquelas crianças geneticamente destinadas a desenvolver sibilância (McCONNOCHIE, ROGHMANN, 1984).

Estudos prospectivos em crianças com diagnóstico prévio de infecção por VRS encontraram associação entre infecção do trato respiratório inferior e alterações crônicas da função pulmonar e sibilância, não relacionadas com história familiar de alergia ou outras manifestações atópicas na criança (HALL C.B., HALL W.J., GALA *et al.*, 1984; McCONNOCHIE, ROGHMANN, 1984).

Outros autores também correlacionaram hiperreatividade brônquica com história de bronquiolite, porém sugerem que existe também um forte componente genético na prevalência de reatividade brônquica nas crianças estudadas (GURWITZ, MINDORFF, LEVISON, 1981).

2.13 PACIENTES COM ALTO RISCO PARA INFECÇÕES GRAVES POR VRS

Lactentes e crianças com certas condições pré-existentes apresentam risco maior de desenvolver infecção grave por VRS, com maior necessidade de hospitalização, morbidade e mortalidade. Os grupos de crianças que claramente têm sido identificados como tendo alto risco, incluem crianças com cardiopatias congênitas, com doenças pulmonares crônicas, imunodeprimidos, nascidos prematuramente e menores de seis semanas de vida. Alguns problemas crônicos podem afetar o curso da infecção por VRS, como alterações neurológicas e refluxo gástro-esofágico, que aumentam o risco de broncoaspiração, síndromes genéticas e desnutrição (GROOTHUIS, SALBENBLATT, LAUER, 1990; MEISSNER, 1994). Outros autores incluem ainda, crianças com hipóxia (MULHOLLAND, OLINSKI, SHANN, 1990), história de apnéia durante a doença aguda e

antes da hospitalização e aqueles com consolidação pulmonar na radiografia de tórax (WANG, LAW, STEPHENS *et al.*, 1995).

Crianças com imunossupressão

Estudo prospectivo realizado durante 10 anos por HALL, POWELL, MacDONALD *et al.* (1986) comparou crianças normais com aquelas recebendo quimioterapia, crianças em uso crônico de corticóides sistêmicos para condições não malignas e crianças com imunodeficiências congênitas, todas com infecção por VRS. Crianças imunossuprimidas por quimioterapia ou com imunodeficiências congênitas apresentaram doença mais grave pelo VRS do que crianças imunologicamente normais. Essas crianças tinham maior propensão a apresentar pneumonia, necessitando com maior frequência de cuidados intensivos, com períodos mais prolongados de excreção viral, e taxas de mortalidade significativamente maiores. Crianças recebendo terapia com corticóides não apresentaram maior morbidade devido à infecção pelo VRS, porém demonstraram prolongada excreção viral.

Nos imunossuprimidos por transplante de medula óssea, o risco de infecção grave pelo VRS é variável de acordo com o tipo de transplante. Pacientes que recebem transplante autólogo ou alogênico com alto grau de compatibilidade HLA, geralmente recuperam-se da imunossupressão mais rapidamente e portanto são de baixo risco. Os pacientes com doador com menor compatibilidade HLA, que podem apresentar mielosupressão e hospitalização mais extensas, são de risco aumentado (MEISSNER, WELLIVER, CHARTRAND *et al.*, 1996).

Pacientes imunossuprimidos por transplante de órgãos sólidos (fígado, coração, pulmão, rim) são considerados de risco, dependendo do período de tempo pós-transplante. Durante os primeiros trinta dias após o transplante, crianças que contraem infecção por VRS podem ter aumento das taxas de mortalidade, porque nesse período recebem terapia imunossupressora intensa. Frequentemente essas crianças encontram-se hospitalizadas, com alto risco de adquirir VRS transmitido nosocomialmente durante os surtos comunitários. A infecção que ocorre após 30 dias de transplante não parece estar associada a maior morbidade (MEISSNER, WELLIVER, CHARTRAND *et al.*, 1996).

No grupo de risco dos imunodeprimidos, incluem-se ainda os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida. KING JR., BURKE, CLEMENS *et al.* (1993) estudando prospectivamente crianças infectadas pelo HIV e crianças normais com infecção por VRS, não observaram morbidade diferente entre os dois grupos. CHANDWANI, BORKOWSKY, KRASINSKI *et al.* (1990), acompanhando crianças infectadas por HIV concluíram que infecção por VRS neste grupo foi associada a pneumonia, prolongada excreção viral e alta taxa de mortalidade (20%).

Crianças com cardiopatias congênitas

Vários relatos descrevem aumento da morbidade e mortalidade por infecção por VRS em crianças com cardiopatias congênitas (MEERT, HEIDEMANN, LIEH-LAI *et al.*, 1989; NAVAS, WANG, DE CARVALHO *et al.*, 1992; MOLER, KHAN, MELIONES *et al.*, 1992). MacDONALD, HALL, SUFFIN *et al.* (1982) durante os invernos de 1976 a 1980 avaliaram os efeitos da infecção por VRS em lactentes com cardiopatias congênitas. As crianças com cardiopatias congênitas apresentaram doença significativamente mais grave do que as sem cardiopatia, como observado pelo maior requerimento de cuidados intensivos (63% versus 14%) e ventilação assistida (22% versus 5%). A taxa de mortalidade foi de 37% nas crianças com cardiopatia em contraste com 1,5% nos pacientes com VRS sem cardiopatia. As infecções foram adquiridas nosocomialmente em 33% das crianças cardiopatas, com alta mortalidade (44%). Quatro dessas crianças tinham sido admitidas eletivamente para cateterismo cardíaco ou cirurgia, e 2 das 4 morreram. Nenhuma lesão cardíaca anatômica predominou nos pacientes com curso fatal. A presença de cardiopatia congênita associada a hipertensão pulmonar foi a única condição associada com risco aumentado de óbito.

Partindo deste estudo clássico do final da década de 70, observou-se que a mortalidade por VRS em crianças com cardiopatia congênita tem declinado substancialmente (FIXLER, 1996). MOLER, KHAN, MELIONES *et al.* (1992) verificaram que crianças hospitalizadas por VRS e cardiopatia congênita apresentaram maior morbidade, avaliada pelo maior tempo de hospitalização, necessidade mais frequente e mais prolongada de cuidados intensivos e ventilação mecânica. Porém o risco de mortalidade foi substancialmente menor que o relatado no estudo anterior.

Além da presença da cardiopatia congênita, a correção cirúrgica no primeiro ano de vida, em época de surto de VRS, também pode proporcionar risco de infecção grave. A sobrevida após correção de cardiopatia congênita é dependente de dois grandes fatores: manutenção de baixa resistência vascular pulmonar e adequado débito sistêmico. Ambos os parâmetros podem ser comprometidos na infecção por VRS, piorando a insuficiência respiratória (MEISSNER, WELLIVER, CHARTRAND *et al.*, 1996).

Tem sido sugerido que a diminuição do risco de mortalidade por VRS em pacientes com cardiopatias congênitas seja secundária aos progressos nos cuidados intensivos e avanços das técnicas de correção cirúrgica, uma vez que a terapia antiviral disponível não tem apresentado resposta significativa (NAVAS, WANG, DE CARVALHO *et al.*, 1992).

Crianças com cardiopatias congênitas, além do risco oferecido pela lesão anatômica que possuem frente às infecções por VRS, adquirem facilmente o vírus no ambiente hospitalar, inclusive durante internamentos eletivos. Em épocas de surto de VRS na comunidade, deve-se considerar a real necessidade de submeter essas crianças a hospitalização. Caso a internação seja realizada, a equipe de atendimento deve se empenhar na realização de procedimentos que diminuam a possibilidade de transmissão nosocomial do vírus (MacDONALD, HALL, SUFFIN *et al.*, 1982).

Crianças prematuras

Estudos clínicos sugerem que crianças com história de prematuridade, principalmente aquelas com menos de 6 meses de idade, apresentam risco aumentado de doença grave por VRS (MEISSNER, 1994).

Mesmo na ausência de doença pulmonar, prematuridade isoladamente constitui um risco tanto para hospitalização como para aumento da morbidade devido à infecção por VRS. MEERT, HEIDEMANN, ABELLA *et al.* (1990) revisando casos de crianças previamente saudáveis hospitalizadas com doença respiratória devido ao VRS, durante um período de 5 anos, observaram que 27% destas eram prematuras. As crianças com história de prematuridade além de apresentarem mais frequentemente apnéia, desenvolveram um grau maior de insuficiência respiratória do que as crianças nascidas a termo, evidenciado pela maior necessidade de suplementação de oxigênio, jejum prolongado, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e ventilação mecânica. Também apresentaram maior grau de instabilidade fisiológica e necessidade de intervenções terapêuticas, incluindo-se uso de terapia antiviral com ribavirina, e maior tempo de hospitalização.

CUNNINGHAM, McMILLAN, GROSS *et al.* (1991) compararam prospectivamente as taxas de rehospitalização por infecção respiratória em 133 crianças nascidas prematuramente com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas, com um grupo controle constituído por crianças nascidas a termo. Do total de prematuros, 36% foram rehospitalizados, comparados com 2,5% do grupo controle. Considerando-se apenas os pré-termos sem broncodisplasia, a taxa de rehospitalização foi de 25%.

Crianças menores de 6 semanas de vida

GREEN, BRAYER, SCHENKMAN *et al.* (1989) observaram em pesquisa retrospectiva com 87 crianças previamente hípidas com infecção por VRS, que as menores de 6 semanas de vida constituem um grupo de alto risco para infecção grave pelo vírus. Observou que esse grupo de crianças, quando hospitalizadas devido à infecção pelo VRS, eram mais propensas a requerer suplementação com oxigênio mais prolongada, cuidados intensivos, ventilação mecânica e maior tempo de hospitalização.

Segundo McMILLAN, TRISTRAM, WEINER *et al.* (1988) que avaliaram retrospectivamente 102 crianças hospitalizadas por infecção respiratória por VRS, o tempo de internação foi significativamente mais longo para crianças menores de 2 meses de idade do que para crianças mais velhas. Vinte e uma das vinte e três crianças com menos de 2 meses com prolongada hospitalização, não tinham nenhum outro fator de risco exceto a baixa idade.

Crianças com doenças pulmonares crônicas

Entre lactentes com displasia broncopulmonar, infecções do trato respiratório inferior de origem viral são as razões mais comuns de rehospitalização após a alta inicial das unidades neonatais (CUNNINGHAM, McMILLAN, GROSS, 1991).

Algumas pesquisas têm demonstrado maior morbidade das infecções respiratórias por VRS nesta população, sendo destacado como fator de risco importante para gravidade da infecção, o uso vigente ou recente de terapia domiciliar com oxigênio (GROOTHUIS, GUTIERREZ, LAUER, 1988; MEERT, HEIDEMANN, LIEH-LAI *et al.*, 1989)

NAVAS, WANG, DE CARVALHO *et al.* (1992) encontraram entre 1584 crianças com fatores de risco, hospitalizadas por infecção respiratória por VRS, 200 com doenças pulmonares crônicas, sendo 139 com displasia broncopulmonar, 20 com fibrose cística, 19 com episódios recorrentes de broncoaspiração e 20 com outras condições que predispunham a doença pulmonar. A média de duração de suplementação de oxigênio foi significativamente mais longa no grupo de crianças com doenças pulmonares crônicas juntamente com as cardiopatias congênitas, do que nos demais grupos. UTI foi necessária para 32% dos pacientes e 19% receberam ventilação mecânica. A taxa de mortalidade similar a do grupo com cardiopatias congênitas foi de 3,5%, significativamente maior que nos demais grupos.

Embora infecção por VRS seja mais comum nos primeiros 6 meses de vida (KIM, ARROBIO, BRANDT *et al.*, 1973), crianças com mais de 12 meses com doença pulmonar crônica também apresentam risco aumentado para hospitalização, além de morbidade significativa (GROOTHUIS, SALBENBLATT, LAUER, 1990).

Outro grupo com doença pulmonar crônica que pode apresentar doença grave pelo VRS é constituído por crianças com fibrose cística. Embora infecções bacterianas constituam uma importante causa de exacerbação aguda da doença pulmonar nessa população, pacientes com fibrose cística têm um risco aumentado de hospitalização devido a infecções respiratórias agudas virais (MEISSNER, 1994). ABMAN, OGLE, BUTLER-SIMON *et al.* (1988) acompanharam prospectivamente 48 crianças com fibrose cística diagnosticadas em programa de rastreamento neonatal. Das 48 crianças, 27% foram hospitalizadas por insuficiência respiratória aguda antes de completarem 12 meses de idade. VRS foi isolado em 7 das 12 crianças hospitalizadas. A média de hospitalização foi de 22 dias e 3 crianças necessitaram ventilação mecânica. Aos 26 meses de vida, as crianças com fibrose cística que haviam sido hospitalizadas com VRS tinham significativamente sintomas respiratórios mais graves do que os pacientes com fibrose cística hospitalizados sem diagnóstico de infecção por VRS.

Outros fatores de risco

Outros fatores têm sido implicados em aumentar o risco de infecção do trato respiratório inferior e hospitalização por VRS principalmente nos primeiros meses de vida. Crianças de famílias com baixas condições sócio-econômicas (GLEZEN, DENNY, 1973), crianças não amamentadas ou amamentadas por períodos mínimos, as que freqüentam creches, as que vivem em aglomerações, baixo nível educacional da mãe, baixo nível materno de anticorpos neutralizantes contra o VRS parecem ser de maior risco (GLEZEN, PAREDES, ALLISON *et al.*, 1981; HOLBERG, WRIGTH, MARTINEZ *et al.*, 1991).

O mês de nascimento da criança também tem sido considerado no aumento do risco de hospitalização por VRS. GLEZEN, PAREDES, ALLISON *et al.* (1981) demonstraram que o risco de hospitalização foi de 7/1000 nascidos vivos para as crianças nascidas nos 6 meses que precediam o pico do epidemia, e de 2/1000 para as nascidas nos outros 6 meses do ano.

Pais tabagistas, irmãos mais velhos, história familiar de asma e aglomerações foram preditores estatisticamente significativos de desenvolvimento de bronquiolite em estudo de McCONNOCHIE e ROGHMANN (1986).

2.14 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção por VRS é importante para prevenção de infecção nosocomial e para auxiliar no manejo clínico, que inclui o uso racional de antibióticos e emprego de drogas antivirais apropriadas (TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Pode ser realizado por isolamento viral em cultura celular, detecção de antígenos virais em secreções ou tecidos e métodos sorológicos. As amostras frequentemente analisadas incluem secreções nasais ou respiratórias obtidas por lavado nasal, "swab" nasal, aspiração de secreções ou lavado bronco-alveolar (TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Os espécimes clínicos devem ser coletados no início do quadro clínico, quando a excreção viral é maior (HALL, DOUGLAS JR., GEIMAN, 1976; TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Detecção de antígenos virais

As técnicas de imunofluorescência (IF) e ensaio imunoenzimático (EIA) são técnicas rápidas de detecção de antígenos de VRS, e as mais utilizadas. Outras técnicas como microscopia eletrônica, reação de polimerização em cadeia, técnicas de hibridização, radioimunoensaio e hemaglutinação, são empregadas com menor frequência (TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Imunofluorescência

Descrita por GARDNER e McQUILLIN (1968), a técnica de IF é utilizada para detectar VRS em células epiteliais esfoliadas da nasofaringe. A sensibilidade da IF relacionada com a cultura viral varia de 80 a 97%, com especificidade maior que 90% (TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Em relação à cultura celular, a IF proporciona como vantagens a possibilidade de fornecer resultados com maior rapidez e menor custo. Comparando-se com a técnica de EIA, a IF tem como benefício a possibilidade de pesquisar ao mesmo tempo antígenos de outros vírus respiratórios, utilizando-se anticorpos monoclonais específicos. Entre as desvantagens estão a necessidade de que a amostra apresente células do epitélio respiratório intactas contendo antígenos virais, as quais são rapidamente destruídas durante o transporte. Também é necessário técnico capacitado para realizar as leituras, que demandam um certo consumo de tempo (POOW-KRAUPP, KERN, BINDER *et al.*, 1986; TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Pode-se utilizar técnicas de imunofluorescência direta ou indireta, com anticorpos monoclonais e policlonais (HALL, 1992). A maioria dos laboratórios atualmente, empregam a técnica de IF indireta, devido a sua maior sensibilidade e especificidade.

Quando incubadas com anticorpos monoclonais contra proteínas do nucleocapsídeo ou fosfoproteína, as células infectadas demonstram ao microscópio de epifluorescência inclusões citoplasmáticas, enquanto anticorpos monoclonais contra as proteínas de superfície produzem fluorescência granular na superfície da célula, produzindo um padrão de membrana (TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Ensaio Imunoenzimático (EIA)

Existem vários testes comerciais de EIA para detecção de antígenos de VRS (HALL, 1992).

Apresenta sensibilidade e especificidade inferior a IF e isolamento em cultura celular (TRISTRAM, WELLIVER, 1995), embora alguns estudos demonstrem resultados semelhantes (POOW-KRAUPP, KERN, BINDER *et al.*, 1986).

Em comparação às técnicas de IF, exibe algumas vantagens: não requer células intactas do trato respiratório, é capaz de detectar vírus inativados, o cuidado com as amostras não é tão rigoroso e inclusive não necessita de transporte refrigerado. Outras vantagens incluem técnica simplificada, interpretação objetiva, possibilidade de automatização dos testes com disponibilidade de resultados em minutos a horas, e análise de um grande número de amostras (POOW-KRAUPP, KERN, BINDER *et al.*, 1986; TRISTRAM, WELLIVER, 1995). Em países extensos como o Brasil, que têm poucos laboratórios adequadamente equipados, um laboratório de referência pode realizar detecção de antígenos virais por técnica de EIA de amostras coletadas em outras localidades (SIQUEIRA, FERREIRA, NASCIMENTO, 1986).

Isolamento viral

O isolamento em cultura de células é considerado o “padrão ouro” para identificação de VRS em amostras clínicas. A cultura é realizada em tubos ou garrafas apropriadas com monocamada da linhagem celular escolhida. O VRS cresce melhor em linhagens celulares epiteliais humanas, como HEp-2 (células de carcinoma de nasofaringe) e A549 (células de carcinoma de pulmão humano) (WALSH, HALL, 1989).

A amostra clínica coletada deve ser inoculada o mais rapidamente possível, evitando-se congelamento e descongelamento, que resulta em perda da infectividade do vírus (HAMBLING, 1964).

O efeito citopático característico do VRS em células HEp-2 é o desenvolvimento de sincício formado pela fusão de células multinucleadas, que surge entre 3 e 7 dias da inoculação. A cultura deve ser mantida por até 21 dias, e muitas vezes o vírus cresce sem a formação do efeito citopático típico. Identificação definitiva dos isolados de VRS pode ser feita facilmente utilizando técnicas de IF ou EIA (WALSH, HALL, 1989).

Apesar das desvantagens da utilização de cultura viral, como processo dispendioso e demorado, deve ser realizada em adição às técnicas de rápido diagnóstico de VRS, pois oferece a vantagem de possibilitar a detecção de outros patógenos que não o VRS, como adenovírus e enterovírus (HALL, 1992; TRISTRAM, WELLIVER, 1995).

Identificação de sorogrupos

A identificação dos grupos A e B do VRS pode ser realizada a partir de células de secreção de nasofaringe infectadas ou VRS isolado em cultura celular (SIQUEIRA, NASCIMENTO, 1990). As técnicas empregadas são IF ou EIA, com a utilização de anticorpos monoclonais específicos contra proteínas do VRS (ANDERSON, HIERHOLZER, TSOU *et al.*, 1985).

Diagnóstico sorológico

Soro pode ser testado para anticorpos contra proteínas do VRS por testes de fixação de complemento, neutralização, microneutralização, redução em placa, imunofluorescência, ensaio imunoenzimático e Western Blot. Entretanto, o diagnóstico sorológico de infecção por VRS tem sido mais útil para estudos epidemiológicos do que para o manejo do paciente, devido ao tempo necessário para elevação dos níveis de anticorpos no soro convalescente (HALL, McCARTHY, 1995).

2.15 TRATAMENTO

Medidas suportivas

Oxigenoterapia e hidratação são as principais medidas de suporte para infecção do trato respiratório inferior por VRS (ELLIS, 1977).

Deve-se corrigir a desidratação que pode ocorrer devido a perdas insensíveis. Têm-se relatado que em infecção por VRS e outras doenças pulmonares pode haver um aumento da secreção de hormônio antidiurético e consequente retenção hídrica. Assim, a hidratação deve ser cuidadosamente calculada e oferecida, para não hiperidratar o paciente. Monitorização do balanço hídrico e da concentração de eletrólitos plasmáticos, restrição hídrica (VAN STEENSEL-MOLL, HAZELZET, VAN DER VOORT *et al.*, 1990) e por vezes o uso de diuréticos (ROSÁRIO FILHO, BASTOS, 1981), deve ser considerada no tratamento de pacientes gravemente afetados.

Broncodilatadores são usados com frequência, embora os dados quanto a sua eficácia sejam conflitantes. HAMMER, NUMA, NEWTH (1995) observaram um efeito limitado com o uso de albuterol inalatório em pacientes com infecção grave por VRS. Outros autores verificaram segurança e efetividade em melhorar o “distress” respiratório com o uso de salbutamol e metaproterenol inalatório (KLASSEN, ROWE, SUTCLIFFE *et al.*, 1991; ALARIO, LEWANDER, DENNEHU *et al.*, 1992; CHEVALLIER, AEGERTER, PARAT *et al.*, 1995).

Os corticosteróides são prescritos comumente no tratamento de bronquiolite por VRS, em rotas variadas de administração, seja oral, parenteral ou inalatória (KIMPEN, SCHAAD, 1997), mas nenhum estudo evidenciou indiscutível efeito benéfico desta medida terapêutica (DABBOUS, TKACHYK, STAMM, 1966; ROOSEVELT, SHEEHEN, GRUPP PHELAN *et al.*, 1996; KLASSEN, SUTCLIFFE, WATTERS *et al.*, 1997).

Alguns autores têm sugerido a utilização de altas doses de vitamina A nas infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VRS. Os ensaios clínicos baseiam-se no seu potencial benéfico em reduzir morbidade e mortalidade em crianças menores de 2 anos com sarampo (outro paramixovírus), e a observação de baixos níveis séricos de vitamina A nas crianças com infecção do trato respiratório inferior por VRS (NEUZIL, GRUBER, CHYTIL *et al.*, 1994). Outros estudos, entretanto, não observaram eficácia significativa que justifique o uso da vitamina A em altas doses nesta situação (KJOLHEDE, CHEW, GADOMSKI *et al.*, 1995; BRESEE, FISCHER, DOWELL *et al.*, 1996; DOWELL, PAPIC, BRESEE *et al.*, 1996).

Terapia antiviral

Ribavirina em aerossol é a única droga específica disponível para tratamento de infecções por VRS. É um análogo sintético de nucleosídeos (1- β -D-ribafuranosyl -1, 2, 4-triazole-3-carboxamine), que parece interferir com a expressão do RNA mensageiro e inibir a síntese da proteína viral, sem se incorporar significativamente no DNA ou RNA da célula do hospedeiro (COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASE, 1993).

Ribavirina é administrado em aerossol de pequenas partículas (1-2 μ m) em solução com água esterilizada ou solução salina contendo 20mg/ml, via tenda de oxigênio, campânula ou máscara, durante 12 a 20 horas por dia, por um período de 4 a 5 dias (COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASE, 1993).

Vários ensaios clínicos randomizados, controlados, utilizando água esterilizada como placebo, demonstraram melhora mais rápida dos sinais e sintomas respiratórios, aumento da oxigenação e diminuição da excreção viral nos lactentes tratados com ribavirina, com ausência de efeitos colaterais significantes (HALL, McBRIDE, GALA *et al.*, 1985; GROOTHUIS, WOODIN, KATZ *et al.*, 1990).

Ribavirina pode ser utilizado com segurança em pacientes em ventilação mecânica (SMITH, FRANKEL, MATHERS *et al.*, 1991)

Estudos comparativos posteriores demonstraram que o uso do ribavirina em altas dosagens (solução contendo 60mg/ml) administradas durante 2 horas, três vezes ao dia, era equivalente à terapia padrão com relação a eficácia, tolerância e segurança. Adicionalmente, a terapia com altas doses e

curta duração, permitiu um acesso mais fácil dos pais e da equipe médica e de enfermagem para os cuidados com os pacientes, resultou em diminuição da liberação da droga para o meio ambiente e conseqüentemente menor exposição da equipe de saúde à medicação (ENGLUND, PIEDRA, JEFFERSON *et al.*, 1990; ENGLUND, PIEDRA, AHN *et al.*, 1994).

Subseqüentemente, pesquisadores criticaram o uso de água como placebo nos ensaios clínicos descritos, uma vez que a água pode levar a aumento da resistência das vias aéreas e resultar em terapia deletéria comparada com os pacientes tratados com ribavirina (MOLER, BANDY, CUSTER, 1991).

Estudos mais recentes têm sugerido que a terapia com ribavirina não apresenta efetividade em reduzir a morbidade e mortalidade na doença provocada pelo VRS, inclusive em crianças em ventilação mecânica (WHEELER, WOFFORD, TURNER, 1993; MEERT, SARNAIK, GELMINI *et al.*, 1994). LAW, WANG, STEPHENS *et al.* (1995) demonstraram ainda prolongado tempo de internação em UTI e/ou de hospitalização associados ao uso de ribavirin.

Acredita-se que certos grupos de pacientes com infecção por VRS, como aqueles com imunossupressão ou outras doenças de base, podem se beneficiar da terapia com ribavirina, mais do que outros pacientes. Assim, em 1996, a Academia Americana de Pediatria publicou recomendações para sua utilização. Segundo a entidade, aerossol de ribavirina pode ser considerado para uso em lactentes e crianças de alto risco para infecção grave por VRS (COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASE, 1996).

2.16 PREVENÇÃO

Imunização passiva

Há alguns anos foi desenvolvida uma imunoglobulina hiperimune anti-VRS (IGVRS), que contém altos títulos de anticorpos neutralizantes contra o vírus. Os ensaios clínicos iniciais utilizaram infusão mensal de IGVRS, durante os meses de surto de VRS, em crianças de alto risco de desenvolver infecção grave. Observou-se eficácia e segurança com esta estratégia, sendo que nas crianças que receberam altas doses da medicação, houve menor frequência de infecção do trato respiratório inferior por VRS e de otite média aguda, menor necessidade de hospitalização, menor tempo de UTI e de internamento (GROOTHUIS, 1994; GROOTHUIS, SIMOES, HEMMING *et al.*, 1995; SIMOES, GROOTHUIS, TRISTRAM *et al.*, 1996; PREVENT STUDY GROUP, 1997).

Tendo como base os resultados satisfatórios observados, o "Food and Drug Administration" nos Estados Unidos licenciou em 1996 a IGVRS para prevenção de infecção grave por VRS para crianças menores de 24 meses com displasia broncopulmonar ou história de nascimento prematuro (definido como idade gestacional menor que 35 semanas). Estima-se um custo de 5.000 dólares por criança por ano em imunoprofilaxia, o que justifica o uso criterioso e restrito apenas para crianças de maior risco de infecção grave por VRS (MEISSNER, WELLIVER, CHARTRAND *et al.*, 1996).

Em crianças com cardiopatias congênitas, não se demonstrou um benefício claro com o uso da imunoglobulina. Em outras situações de risco, como imunossupressão por quimioterapia e transplantes, a imunoprofilaxia com IGVRS poderá ser considerada, embora dados quanto a eficácia nesta população não

sejam disponíveis. Até o momento não é justificado o uso rotineiro em crianças imunossuprimidas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana ou pelo uso de corticóides (MEISSNER, WELLIVER, CHARTRAND *et al.*, 1996).

A utilização de IGVRS como terapêutica na infecção pelo VRS, embora segura, não demonstrou eficácia tanto em crianças de alto risco para infecção grave como em crianças previamente saudáveis (RODRIGUEZ, GRUBER, WELLIVER *et al.*, 1997; RODRIGUEZ, GRUBER, GROOTHUIS *et al.*, 1997).

Imunização ativa

Devido à potencial gravidade das infecções por VRS, à possibilidade de seqüelas a longo prazo, e a ausência de tratamento específico comprovadamente eficaz, o desenvolvimento de uma vacina segura e efetiva, que possa ser utilizada em um grande segmento da população, trata-se de uma prioridade.

Uma vacina de vírus inativado por formalina foi utilizada há mais de 25 anos. Esta vacina não somente falhou em prevenir infecção pelo VRS, como aumentou a gravidade da doença nas crianças que subsequentemente tornaram-se infectadas (KIM, CANCHOLA, BRANDT *et al.*, 1969).

A partir deste modelo fracassado, encontram-se em fases variadas de pesquisa, vacinas de vírus vivo atenuado com vírus mutantes, vacinas sub-unitárias e vacinas recombinantes contra o VRS (MURPHY, COLLINS, 1997).

3. POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1 MÉTODO CIENTÍFICO E CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

O presente estudo foi desenvolvido com método prospectivo descritivo correlacional.

Foi realizado no período compreendido entre 18 de abril e 18 de agosto de 1997, envolvendo pacientes internados nas Unidades de Emergência Pediátrica e de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Estas unidades recebem pacientes provenientes do Pronto Atendimento Pediátrico do HC da UFPR, pacientes transferidos de outros hospitais ou encaminhados de Unidades de Saúde da Prefeitura Municipal de Curitiba, além de transferências entre as próprias unidades pediátricas do HC.

Critérios de inclusão

Foram estudados consecutiva e prospectivamente lactentes de ambos os sexos, com idade entre 29 dias e dois anos, com diagnóstico clínico de infecção aguda do trato respiratório inferior, com no máximo 10 dias de evolução entre o início da doença e a inclusão no estudo.

O diagnóstico de infecção aguda do trato respiratório inferior baseou-se na presença de febre (definida como temperatura axilar igual ou maior que 37,8°C) ou tosse e um ou mais dos seguintes sinais e sintomas presentes no momento da admissão hospitalar:

- taquipnéia (definida como frequência respiratória acima de 50 movimentos respiratórios/ minuto)
- retração torácica (esforço respiratório)
- estertoração bolhosa ou crepitante
- sibilância
- estridor

Foram incluídas ainda crianças com história de pausa respiratória ou apnéia, associada ou não aos sinais e sintomas respiratórios descritos acima.

Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo crianças sem a pesquisa de vírus respiratório por imunofluorescência indireta.

3.2 COLETA DE DADOS

Anamnese e exame físico

Cada paciente recebeu um formulário próprio onde foram recolhidos do prontuário de internação, os dados referentes a anamnese e exame físico da admissão (ANEXO 1).

Exames complementares gerais

Foram também retirados dos prontuários, dados referentes aos seguintes exames laboratoriais coletados na admissão hospitalar (quando disponíveis):

- hemograma (retirados dados referentes a contagem de leucócitos e neutrófilos, percentual de linfócitos e de células imaturas, onde foram incluídos os bastões, metamielócitos e mielócitos)
- Saturação de oxigênio (SaO_2) e pressão parcial arterial do gás carbônico (PaCO_2), obtidos da gasometria arterial
- hemocultura
- cultura de líquido pleural

Exames radiológicos

Foram obtidos na incidência pósterio-anterior e perfil quando realizados no serviço de radiologia, ou incidência ântero-posterior quando no leito. Em alguns pacientes com derrame pleural foram avaliados os exames com incidência em decúbito lateral. Os exames radiológicos de tórax foram analisados pelo mesmo radiologista.

Exames complementares específicos

Todos os pacientes incluídos no estudo, foram submetidos a aspiração de secreção de nasofaringe para realização de pesquisa de vírus respiratórios, incluindo pesquisa de vírus respiratório sincicial (VRS), influenza A, influenza B, adenovírus, parainfluenza 1, parainfluenza 2 e parainfluenza 3.

Acompanhamento dos pacientes

Os dados relacionados a evolução clínica dos pacientes, exames laboratoriais, bem como medidas terapêuticas utilizadas até a resolução do quadro pulmonar ou alta hospitalar, foram obtidos mediante consulta diária do prontuário médico (ANEXOS 1 e 2).

Os lactentes que necessitaram de mais de um internamento sucessivo foram considerados como tendo um novo quadro de infecção aguda do trato respiratório, quando o intervalo compreendido entre a alta médica e a nova hospitalização tivesse sido maior que uma semana. Intervalos menores que estes, foram considerados como um mesmo quadro de infecção respiratória aguda, e consequentemente como um mesmo internamento.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS GRUPOS DE PACIENTES DE ACORDO COM A PESQUISA DE VÍRUS RESPIRATÓRIOS

Grupos VRS positivo e VRS negativo

De acordo com os resultados da pesquisa de vírus respiratório por imunofluorescência indireta, os pacientes foram divididos em 2 grupos:

- grupo VRS positivo - que compreendia todos os pacientes em que o VRS foi identificado;
- grupo VRS negativo - onde foram incluídos todos os demais pacientes, independentemente do resultado da pesquisa de outros vírus respiratórios, ou identificação de agentes bacterianos nas culturas.

Estes dois grupos de pacientes tiveram suas características clínicas, radiológicas, laboratoriais, medidas terapêuticas e evolução clínica comparadas.

Foram comparadas as prevalências dos seguintes sinais e sintomas presentes no momento da admissão: tosse, coriza, febre, vômitos, diarreia, história de pausas respiratórias, taquipnéia, gemência, cianose, aumento de diâmetro ântero-posterior, retração torácica, sibilância, estertoração, estridor e conjuntivite.

As características laboratoriais comparadas foram os dados referentes ao hemograma (contagem de leucócitos e neutrófilos, percentagem de linfócitos e células imaturas), gasometria arterial (SaO_2 e PaCO_2) e raio X de tórax.

De acordo com os sinais e sintomas presentes no momento da admissão e com os achados radiológicos, os pacientes foram agrupados em síndromes clínicas definidas como:

- **Laringotraqueobronquite Aguda:** infecção aguda caracterizada pela presença de tosse bitonal, rouquidão e estridor inspiratório. A ausculta do tórax revela presença de sibilos expiratórios e estertoração (WALTER, SHURIN, 1992).
- **Traqueobronquite Aguda:** processo inflamatório transitório manifestado por tosse produtiva, ausculta pulmonar com roncosp, com ou sem estertoração, podendo ou não haver sibilos. Radiologicamente apresenta-se com infiltrado peribrônquico (LOUGHIN, 1998).
- **Bronquiolite Aguda:** infecção aguda do trato respiratório inferior em crianças menores de dois anos, caracterizada clinicamente pela presença de sibilos expiratórios, em geral associados a taquipnéia, retração torácica e hiperinsuflação, sendo este o primeiro episódio. Achados radiológicos incluem hiperinsuflação difusa, infiltrado peribrônquico e atelectasia (McCONNOCHIE, 1983).
- **Broncopneumonia:** doença de etiologia viral ou bacteriana caracterizada por febre com ou sem tosse, taquipnéia, com ou sem retração torácica, ausculta pulmonar apresentando estertores crepitantes e evidência radiológica de consolidação (SUWANJUTHA, CHANTAROJANASIRI, WATTHANA-KASETR, 1990).

Quanto às medidas terapêuticas, avaliou-se os seguintes recursos empregados: oxigênio e tempo de uso (em dias), nebulização com broncodilatador, uso de broncodilatador endovenoso, corticóide sistêmico, antibiótico, ventilação mecânica e tempo de uso (em dias).

Os parâmetros de evolução clínica observados foram: apnéia (definida como pausa respiratória maior que 20 segundos, ou de menor duração quando acompanhada de bradicardia ou cianose), admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de permanência em UTI (em dias), tempo total de internamento (em dias) e número de óbitos.

O dado referente a apnéia foi observado tanto na admissão hospitalar como em qualquer fase da hospitalização.

Grupos de pacientes VRS positivos com e sem fatores de risco para doença grave pelo VRS

Os pacientes com VRS foram subdivididos em 2 grupos:

- com fatores de risco
- sem fatores de risco

Foram considerados fatores de risco para infecção grave por VRS as condições listadas a seguir, identificadas pela anamnese do internamento ou durante a internação hospitalar:

- cardiopatias congênitas;
- doenças pulmonares crônicas (fibrose cística, displasia broncopulmonar, hiperreatividade brônquica);
- qualquer outra enfermidade crônica que pudesse afetar o curso da infecção por VRS, incluindo refluxo gastro-esofágico, síndrome de Down e desordens neurológicas crônicas;
- imunodeficiências primárias, secundárias a medicamentos ou adquiridas;
- história de prematuridade (definida como idade gestacional abaixo de 37 semanas);
- lactentes menores de 6 semanas (42 dias) de vida.

Estes dois subgrupos de pacientes VRS positivos também tiveram suas características clínicas, laboratoriais, medidas terapêuticas e evolução clínica comparadas, com exceção dos exames radiológicos.

3.4 COLETA DE ASPIRADO DE NASOFARINGE (ANF)

A coleta do material de nasofaringe foi realizada pela autora do estudo nos lactentes internados na Unidade de Emergência Pediátrica, e pelos profissionais do Serviço de Fisioterapia nos internados na UTI Pediátrica.

A secreção de nasofaringe foi obtida com a utilização de sonda de aspiração traqueal número 6 ou 8 ou sonda nasogástrica curta número 8, conectada a um equipo de macrogotas de infusão de soro, acoplados a um aspirador portátil ou de parede (vácuo), segundo técnica descrita em 1980 por GARDNER e McQUILLIN.

A sonda foi introduzida alternadamente nas duas narinas até a nasofaringe, aspirando-se aproximadamente 1ml de secreção. Nas situações de secreção espessa ou escassa, foi instilado 1 a 2 gotas de solução salina isotônica estéril, com a finalidade de fluidificar a secreção e facilitar a aspiração.

O material coletado foi acondicionado na própria embalagem do equipo, identificado e transportado imediatamente em isopor com gelo ao laboratório de Virologia do Hospital de Clínicas da UFPR para o seu processamento. Todas as amostras clínicas foram mantidas em refrigerador a 4°C e foram processadas num período máximo de quatro horas da coleta.

3.5 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

Ao chegar ao Laboratório de Virologia, aproximadamente 200µl da amostra eram colocados em um frasco esterilizado contendo 1 ml de meio de transporte de vírus. Em seguida, adicionava-se ao frasco 200µl de antibiótico (Penicilina Cristalina 1.000.000u e Estreptomicina 1g, cada um diluídos em 100ml de água destilada) e 200µl de antifúngico (Anfotericina B 50mg diluída em 50 ml de água destilada) e este era acondicionado em freezer a -70°C para estudos futuros.

Preparação das lâminas para pesquisa de antígeno viral

A amostra restante foi transferida para tubo de centrífuga, adicionava-se aproximadamente 8 ml de Solução Salina Tamponada (PBS) 0,01 M, pH 7,2 e homogeneizava-se com pipeta Pasteur de modo que o muco fosse diluído e as células fossem soltas no PBS. Foi então centrifugada a 230 g por 10 minutos em temperatura ambiente. O sobrenadante foi desprezado e caso ainda houvesse grande quantidade de muco, o procedimento de suspensão em PBS, homogeneização e centrifugação era repetido por mais duas vezes.

O sedimento foi resuspenso em 200µl de PBS, homogeneizado e distribuído em 2 lâminas previamente demarcadas com 10 orifícios de aproximadamente 0,5 cm de diâmetro. Após secagem do material em ventilador, seguia-se a fixação em acetona para análise a 4°C durante 10 minutos (ANEXO 3).

Uma lâmina foi mantida a -20°C até a coloração da imunofluorescência indireta, realizada no máximo em 48 horas do processamento da amostra. A segunda lâmina foi mantida a -70°C para possível repetição da coloração em casos de dúvida, ou para posterior sorogrupagem dos casos VRS positivos.

3.6 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA (IFI)

A coloração por IFI foi realizada incubando-se as lâminas com anticorpos monoclonais produzidos em camundongo e específicos para cada vírus, diluídos previamente em soro albumina bovino 1% (anti-VRS, anti-adenovírus, anti-influenza A, anti-influenza B, anti-parainfluenza 1, anti-parainfluenza 2, anti-parainfluenza 3), a 37°C em câmara úmida por 30 minutos. Após 3 lavagens sucessivas com PBS durante 5 minutos sob agitação constante e posterior secagem, as lâminas eram novamente incubadas com anticorpo anti-camundongo conjugado com isotiocianato de fluoresceína (FITC) em câmara úmida a 37°C por 30 minutos. Após a segunda incubação, as lâminas eram lavadas conforme descrito e rinsadas em água destilada. Após secar, as lâminas foram montadas com glicerol tamponado e lamínula e observadas ao microscópio de epifluorescência com lâmpada de halogênio para visualização das imagens típicas de células infectadas.

As lâminas coradas foram submetidas a dupla leitura realizadas por profissionais do Laboratório de Virologia.

Existindo dúvidas quanto aos resultados encontrados na leitura das lâminas, sejam referentes à técnica de coloração ou devido a presença de fluorescência inespecífica no material, as lâminas duplicatas que estavam armazenadas a -70°C eram coradas e submetidas a nova leitura.

3.7 IDENTIFICAÇÃO DOS GRUPOS DE VRS

As lâminas positivas para VRS que dispunham de duplicata ao final do estudo, foram coradas utilizando anticorpos monoclonais específicos para os grupos A (92.11C) e B (102.10B) do VRS no Laboratório de Vírus Respiratórios do Departamento de Virologia da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/RJ). O método aplicado para esta coloração foi semelhante ao descrito anteriormente.

A ficha de coloração por IFI consta no ANEXO 3. No ANEXO 4 estão relacionadas as fórmulas das soluções, as diluições dos anticorpos monoclonais e dos conjugados utilizados.

3.8 PROCEDIMENTOS ESTATÍSTICOS

Recorreu-se à análise descritiva dos dados através de tabelas, quadros e gráficos.

Para a comparação dos dados, foram utilizados os testes paramétrico “t de Student” e os não-paramétricos “Mann-Whitney” (pelo *software* “*Primer of Biostatistics*”), “Qui-Quadrado com correção de Yates” e “Exato de Fisher” (através do *software* “*Epi-Info*”), para amostras independentes.

O nível de significância (ou probabilidade de significância) mínimo adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

Durante o período estudado, foram avaliadas 114 crianças internadas por infecção aguda do trato respiratório inferior. Dois pacientes foram excluídos devido a perda do material de aspirado de nasofaringe coletado. Os dados referentes às 112 crianças constam nos ANEXOS 5 e 6. Os testes e resultados estatísticos estão listados no ANEXO 7, QUADROS 13 a 19.

Um paciente necessitou de 2 internamentos com intervalo de 63 dias entre ambos, correspondendo aos casos nº 20 do ANEXO 5 e nº 50 do ANEXO 6. O paciente nº 52 (ANEXO 6) necessitou de 2 hospitalizações sucessivas, com intervalo de 4 dias entre as datas de alta e admissão, sendo considerado como internamento único.

Idade, sexo e peso

Os 112 pacientes estudados tinham idade variando de 29 dias a 23,6 meses, com média de $8,2 \pm 6,9$ meses (mediana de 5,7 meses). O sexo masculino predominou com 65 casos (58,0%), sendo do sexo feminino os demais 47 (42,0%), com uma proporção de 1,4:1. O peso médio dos pacientes avaliados era $6.472,5 \pm 2.720,6$ gramas (mediana de 6.215,0 gramas), variando de 1.805 a 14.500 gramas.

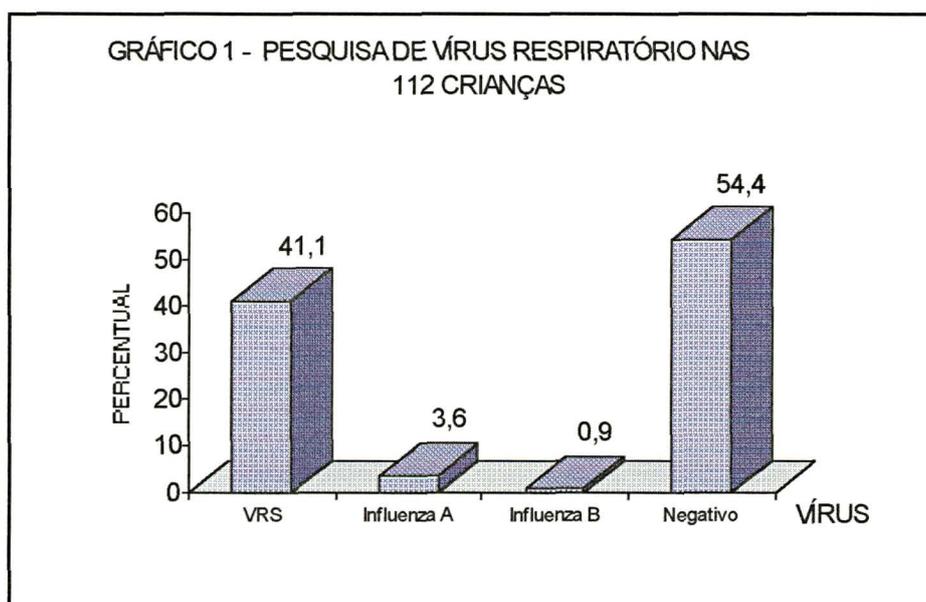
Tempo de doença e momento de coleta do aspirado de nasofaringe

O tempo médio transcorrido do início da doença até o internamento foi de $4,1 \pm 2,3$ dias (mediana de 4,0 dias); na coleta do material aspirado de nasofaringe para pesquisa de vírus respiratório passavam-se em média $5,6 \pm 2,4$ dias (mediana de 5,5 dias) de tempo de doença.

4.1.1 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DAS INFECÇÕES

Pesquisa de vírus respiratórios por imunofluorescência indireta

O GRÁFICO 1 revela os achados de vírus respiratórios pesquisados por imunofluorescência indireta. Vírus respiratório sincicial (VRS) foi identificado em 46 pacientes (41,1%). Apenas 5 pacientes (4,5%) tiveram outros vírus identificados (4 casos de Influenza A e 1 caso de Influenza B).



FONTE: ANEXO 7, QUADRO 13

Sorogrupagem dos vírus respiratórios sinciciais identificados

Dos 46 casos em que o VRS foi diagnosticado, a identificação do sorogrupo do VRS pode ser realizada em 20 (43,5%). Os demais casos não dispunham de lâmina duplicata no final do estudo, pois foram utilizadas para a confirmação do resultado da imunofluorescência indireta para vírus respiratório. Das 20 lâminas que foram coradas com anticorpos monoclonais específicos para os grupos A e B do VRS, 16 foram positivas para o grupo A, 2 para o grupo B e em 2 o grupo não foi identificado.

Hemocultura e cultura de líquido pleural

Dos 96 pacientes (85,7%) que tiveram amostra de hemocultura coletada na admissão hospitalar, 17 (17,7%) resultaram positivas, sendo 3 casos de *Streptococcus pneumoniae*, 2 de *Haemophilus influenzae*, 8 casos de Estafilococo não produtor de coagulase e 4 de outros agentes menos frequentes (*Bacillus sp.*, *Corynebacterium sp.*). Os 8 casos de Estafilococo não produtor de coagulase e os 4 de agentes menos frequentes foram considerados como provável contaminação, sendo classificados como hemoculturas negativas nas análises que se seguem.

A cultura do líquido pleural obtido de 8 dos 11 pacientes com derrame pleural resultou positiva em 4 casos, sendo 3 com *Streptococcus pneumoniae* e 1 com *Haemophilus influenzae*. Um paciente com hemocultura positiva para *Streptococcus pneumoniae* foi positivo para a mesma bactéria na cultura de líquido pleural. Três pacientes com derrame pleural apresentaram cultura de líquido pleural negativa, mas as hemoculturas resultaram positivas, sendo 1 com *Streptococcus pneumoniae* e 2 com *Haemophilus influenzae*.

Deste modo, dos 112 pacientes avaliados, 59 (52,7%) tiveram algum agente etiológico identificado, sendo VRS em 46 (41,1%), Influenza A e B em 5 (4,5%), *Streptococcus pneumoniae* em 5 (4,5%) e *Haemophilus influenzae* em 3 (2,7%).

Síndrome clínica e etiologia

Sessenta e seis pacientes receberam diagnóstico de broncopneumonia, sendo que 11 destes (16,7%) apresentavam derrame pleural. Vinte e dois casos (33,3%) de broncopneumonia foram causadas por VRS, 4 (6,1%) pelo vírus influenza, 5 (7,6%) pelo *Streptococcus pneumoniae*, e 3 (4,5%) pelo *Haemophilus influenzae*. Considerando-se somente as 11 pneumonias com derrame pleural, em 4 foi identificado *Streptococcus pneumoniae* e em 3 *Haemophilus influenzae*. Entre as 21 crianças que receberam diagnóstico de bronquiolite, 15 (71,4%) tiveram VRS como agente causal. Traqueobronquite foi diagnosticada em 20 pacientes, 9 (45,0%) causadas por VRS e 1 (5,0%) por vírus influenza.

A TABELA 1 relaciona a síndrome clínica dos 112 pacientes com o diagnóstico etiológico determinado pela pesquisa de vírus respiratório, hemocultura e cultura de líquido pleural.

TABELA 1 - SÍNDROME CLÍNICA E ETIOLOGIA DOS PACIENTES AVALIADOS

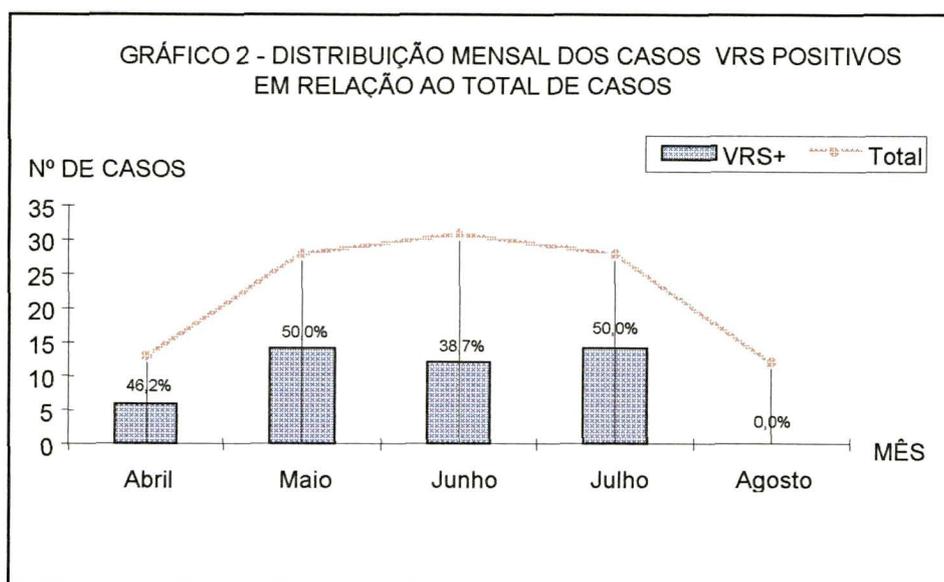
ETIOLOGIA	BRONCOPNEUMONIA		BRONQUIOLITE (n = 21)	TQB (n = 20)	LTQB (n = 5)	TOTAL (n = 112)
	Com DP (n = 11)	Sem DP (n = 55)				
Vírus Respiratório Sincicial (VRS)	-	22	15	09	-	46
Influenza	-	04	-	01	-	05
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	04	01	-	-	-	05
<i>Haemophilus influenzae</i>	03	-	-	-	-	03
Não definida	04	28	06	10	5	53

NOTA: DP = Derrame Pleural; TQB = Traqueobronquite e LTQB = Laringotraqueobronquite.

4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS

Distribuição mensal dos casos VRS positivos e negativos

Foram identificados 6 casos de infecção por VRS em 13 pacientes avaliados no mês de abril (46,2%); 14 casos em 28 pacientes no mês de maio (50,0%); 12 casos em 31 pacientes no mês de junho (38,7%); 14 casos em 28 pacientes no mês de julho (50,0%) e nenhum caso no mês de agosto em 12 pacientes avaliados. A distribuição dos casos positivos para VRS em relação ao número total de casos avaliados durante os quatro meses de estudo encontra-se no GRÁFICO 2.



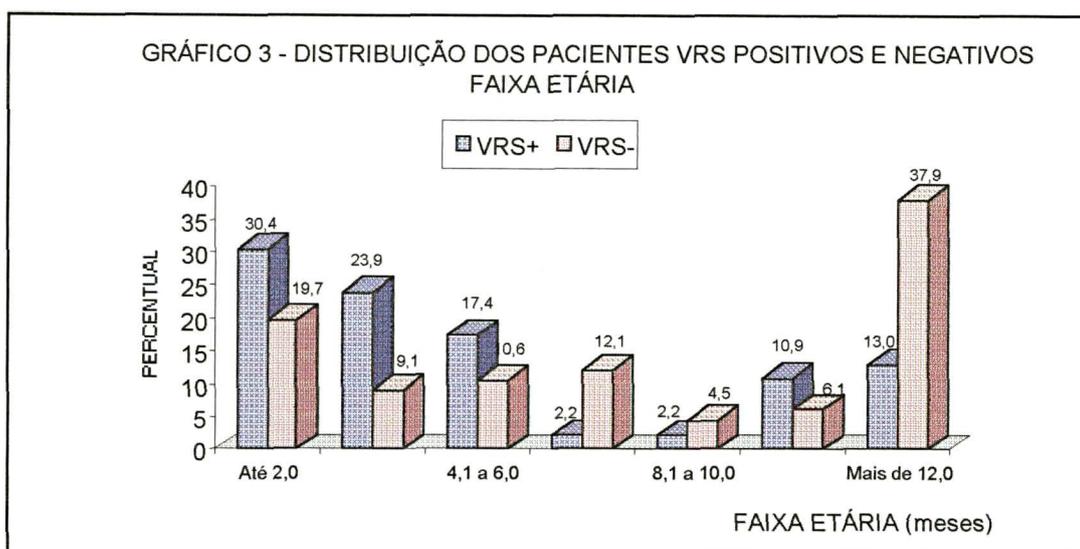
FONTE: ANEXO 7, QUADRO 13

NOTA: Percentual em razão do número total de casos avaliados em cada período

Quanto a idade

Os pacientes VRS positivos eram significativamente mais jovens ($p=0,001$), com idade média de 5,7 meses, em relação à média de 9,9 meses dos pacientes VRS negativos. Quarenta crianças (87,0%) do grupo VRS positivo tinham até 1 ano de idade, comparados com 41 (62,1%) do grupo VRS negativo ($p=0,0075$). Trinta e três crianças (71,7%) VRS positivas tinham até 6 meses de idade, comparado com 26 (39,4%) crianças VRS negativas, diferença esta significativa ($p=0,0015$). Na faixa etária acima de 1 ano de idade estavam 13,0% das crianças do grupo VRS positivo e 37,9% do grupo VRS negativo ($p=0,0075$).

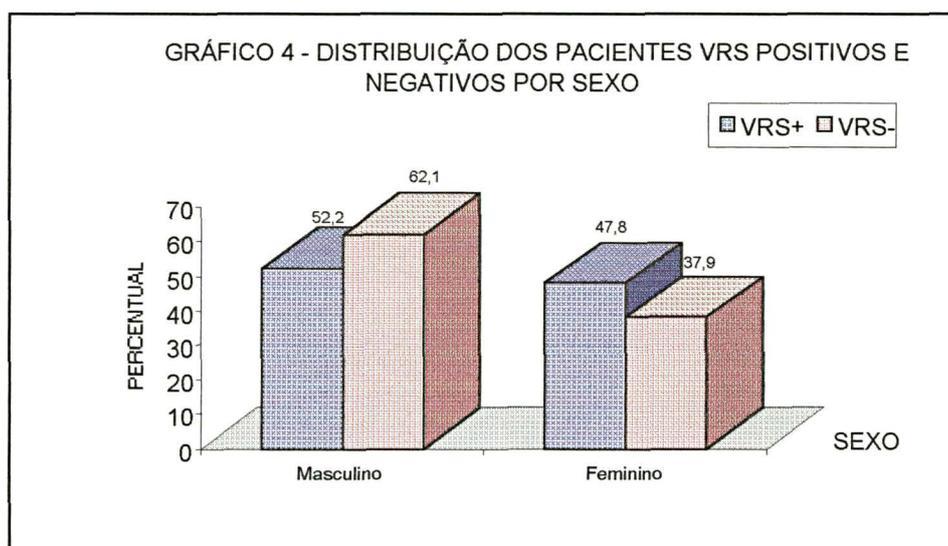
Os dados referentes a distribuição por faixa etária, dos casos positivos e negativos para VRS estão demonstrados no GRÁFICO 3.



FONTE: ANEXO 7, QUADRO 13

Quanto ao sexo

Vinte e quatro crianças (52,2%) do grupo VRS positivo e 41 (62,1%) do grupo VRS negativo eram do sexo masculino, sem haver diferença significativa (GRÁFICO 4).



FONTE: ANEXO 7, QUADRO 13

Peso, frequência respiratória e frequência cardíaca

O peso médio de $5.401,0 \pm 1.970,2$ gramas (mediana de 5.175,0 gramas) no grupo VRS positivo foi significativamente menor que os $7.219,2 \pm 2.928,0$ gramas (mediana de 7.415,0 gramas) no grupo VRS negativo ($p < 0,0001$). Não houve diferença significativa entre estas duas categorias de pacientes em relação a frequência respiratória e a frequência cardíaca (QUADRO 1).

QUADRO 1 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS EM RELAÇÃO AO PESO, FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E FREQUÊNCIA CARDÍACA

DADOS	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		ESTATÍSTICA	
					Probabilidade	Significância
Peso (gramas)	5 401,0	± 1 970,2	7 219,2	± 2 928,0	p < 0,0001	S
Frequência respiratória	60,3	± 14,9	57,8	± 15,1	p = 0,478	NS
Frequência cardíaca	148,0	± 15,2	141,0	± 19,4	p = 0,094	NS

Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas mais prevalentes foram febre, tosse, gemência, aumento do diâmetro ântero-posterior, esforço respiratório, sibilância, estertores bolhosos e crepitantes, todos ocorrendo em mais de um terço dos pacientes. Não houve diferença significativa entre os grupos VRS positivo e VRS negativo com relação a estes achados. Das manifestações menos prevalentes, coriza, vômito, diarréia, história de pausas respiratórias, cianose, estridor e conjuntivite, todas tiveram ocorrência com diferença não significativa entre os grupos.

Os principais sinais e sintomas observados no momento da admissão hospitalar nos 46 pacientes VRS positivos e nos 66 pacientes VRS negativos estão relacionados no QUADRO 2.

QUADRO 2 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS EM RELAÇÃO AOS SINAIS E SINTOMAS OBSERVADOS NA ADMISSÃO HOSPITALAR

SINAIS E SINTOMAS	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
Febre	15	32,6	31	47,0	p = 0,1853	NS
Tosse	44	95,7	63	95,5	p = 0,6668	NS
Coriza	14	30,4	21	31,8	p = 0,9587	NS
Vômito	15	32,6	17	25,8	p = 0,5639	NS
Diarréia	07	15,2	04	6,1	p = 0,1013	NS
História de pausas respiratórias	07	15,2	05	7,6	p = 0,1645	NS
Taquipnéia	34	73,9	48	72,7	p = 0,9383	NS
Gemência	15	32,6	22	33,3	p = 0,9013	NS
Cianose	06	13,0	02	3,0	p = 0,0502	NS
Aumento do diâmetro ântero-posterior	26	56,5	27	40,9	p = 0,1511	NS
Retração (esforço respiratório)	41	89,1	58	87,9	p = 0,9232	NS
Sibilância	20	43,5	20	30,3	p = 0,2183	NS
Estertores bolhosos	43	93,5	60	90,9	p = 0,4525	NS
Estertores crepitantes	21	45,7	36	54,5	p = 0,4629	NS
Estridor	-	-	05	7,6	p = 0,0666	NS
Conjuntivite	02	4,3	03	4,5	p = 0,6668	NS

Achados radiográficos

No QUADRO 3 estão relacionados os achados radiológicos de 39 exames (84,8%) avaliados dos 46 pacientes VRS positivos e 59 exames (89,4%) dos 66 pacientes VRS negativos.

Todos os exames avaliados apresentavam mais de uma alteração. Hiperinsuflação foi observada em 34 pacientes VRS positivos (87,2%) e em 31 VRS negativos (52,5%), havendo diferença significativa entre os 2 grupos ($p=0,0009$). Derrame pleural não esteve presente entre os pacientes VRS positivos e ocorreu em 11 pacientes VRS negativos, com diferença significativa entre os 2 grupos ($p=0,0025$). Os achados de infiltrado peribrônquico perihilar bilateral, condensação e atelectasia, avaliados isoladamente, foram semelhantes nos 2 grupos. Pneumotórax foi observado em 1 paciente VRS positivo e pneumatocele em 1 paciente VRS negativo. Analisando-se os achados radiológicos associados, a presença de hiperinsuflação e infiltrado peribrônquico foi significativamente mais frequente ($p=0,0031$) nos pacientes VRS positivos.

QUADRO 3 - COMPARAÇÃO DOS ACHADOS RADIOLÓGICOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS

ACHADOS RADIOLÓGICOS	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
RAIO X ⁽¹⁾	39	84,8	59	89,4	p = 0,6631	NS
• Hiperinsuflação	34	87,2	31	52,5	p = 0,0009	S
• Infiltrado Peribrônquico	36	92,3	52	88,1	p = 0,3794	NS
• Condensação	27	69,2	46	78,0	p = 0,4628	NS
• Atelectasia	17	43,6	21	35,6	p = 0,5596	NS
• Derrame Pleural	-	-	11	18,6	p = 0,0025	S
• Pneumotórax	01	2,6	-	-	p = 0,3980	NS
• Pneumatocele	-	-	01	1,7	p = 0,6020	NS
• Hiperinsuflação + Condensação	22	56,4	25	42,4	p = 0,2481	NS
• Hiperinsuflação + Infiltrado Peribrônquico	31	79,5	28	47,5	p = 0,0031	S
• Hiperinsuflação + Infiltrado + Condensação	19	48,7	22	37,3	p = 0,3609	NS
• Infiltrado Peribrônquico + Condensação	24	61,5	39	66,1	p = 0,8056	NS

(1) Percentual calculado em razão do número total de exames avaliados em cada grupo.

Achados de hemograma

Os pacientes VRS positivos apresentaram hemograma na admissão hospitalar com número absoluto de leucócitos e neutrófilos significativamente menor que os pacientes VRS negativos. A percentagem de linfócitos de $46,6 \pm 17,0$ (mediana de 47,5) no grupo VRS positivo foi significativamente maior que a percentagem de $38,3 \pm 17,7$ (mediana de 36,0) no grupo VRS negativo ($p=0,018$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos na percentagem de células imaturas (QUADRO 4).

QUADRO 4 - ALTERAÇÕES DE HEMOGRAMA REFERENTES AOS PACIENTES VRS POSITIVOS E NEGATIVOS

DADOS	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		ESTATÍSTICA	
					Probabilidade	Significância
Número leucócitos ⁽¹⁾	11 031,1 ±	5 196,4	13 676,9 ±	7 565,9	p = 0,050	S
Número de neutrófilos ⁽¹⁾	5 530,0 ±	3 182,7	8 623,8 ±	6 820,3	p = 0,017	S
Células imaturas (%) ⁽²⁾	12,2 ±	8,2	14,5 ±	9,5	p = 0,167	NS
Linfócitos (%)	46,6 ±	17,0	38,3 ±	17,7	p = 0,018	S

(1) Referentes a 45 pacientes VRS positivos e 65 pacientes VRS negativos, respectivamente.

(2) células imaturas: bastões, metamielócitos e mielócitos.

Gasometria arterial

Trinta e nove pacientes (87,8%) VRS positivos e 57 pacientes (86,4%) VRS negativos tiveram sua gasometria arterial de admissão coletada em uso de oxigênio, com concentração de oxigênio de 100% na maioria dos pacientes. Deste modo, não foi possível a utilização do parâmetro saturação de oxigênio. A pressão parcial arterial do gás carbônico (PaCO_2) foi de $35,5 \pm 8,6$ mmHg para o grupo VRS positivo e $36,6 \pm 11,0$ mmHg para o grupo VRS negativo, diferença esta não significativa (ANEXO 7, QUADRO 17).

Diagnóstico sindrômico

Bronquiolite foi significativamente mais frequente no grupo VRS positivo (32,6%) do que no grupo VRS negativo (9,1%) ($p=0,0038$). Broncopneumonia foi menos frequente no grupo VRS positivo (47,8%) em comparação com o grupo VRS negativo (66,7%), mas esta diferença não atingiu nível de significância. Traqueobronquite ocorreu em proporções semelhantes nos dois grupos (19,6% e 16,7%, respectivamente). Laringotraqueobronquite foi diagnosticada somente no grupo VRS negativo.

O diagnóstico em síndromes clínicas baseado em critérios clínicos e radiológicos, nos 46 pacientes VRS positivos e 66 pacientes VRS negativos encontram-se no QUADRO 5.

QUADRO 5 - COMPARAÇÃO DAS SÍNDROMES CLÍNICAS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E VRS NEGATIVOS

SÍNDROMES	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
Bronquiolite	15	32,6	06	9,1	p = 0,0038	S
Broncopneumonia	22	47,8	44	66,7	p = 0,0721	NS
Traqueobronquite	09	19,6	11	16,7	p = 0,8860	NS
Laringotraqueobronquite	-	-	05	7,6	p = 0,0847	NS

Medidas terapêuticas

O manejo terapêutico foi semelhante nos grupos de pacientes VRS positivos e VRS negativos, não havendo diferença significativa em relação a aplicação de inalação com broncodilatador, antibiótico, oxigênio, tempo médio de oxigênio, corticóide sistêmico e salbutamol endovenoso. Quatro pacientes VRS positivos (8,7%) e sete pacientes VRS negativos (10,6%) receberam ventilação mecânica, não havendo diferença significativa no tempo de permanência com este recurso terapêutico. Apnéia foi o motivo que levou os quatro pacientes VRS positivos a ventilação mecânica (pacientes 24, 25, 36 e 45). Entre os pacientes VRS negativos, os motivos foram: apnéia (pacientes 21, 54 e 59); choque séptico (paciente 30) e falência respiratória com hipercapnia (pacientes 20, 36 e 61).

Os dados referentes a manejo terapêutico dos 46 pacientes VRS positivos e 66 pacientes VRS negativos estão no QUADRO 6.

QUADRO 6 - COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS APLICADAS AOS PACIENTES VRS POSITIVOS E VRS NEGATIVOS

TERAPÊUTICA	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
Inalação com broncodilatador	41	89,1	57	86,4	p = 0,8846	NS
Antibiótico	40	87,0	61	92,4	p = 0,2608	NS
Oxigênio	46	100,0	64	97,0	p = 0,3451	NS
Tempo de oxigênio (dias)	6,5	± 4,2*	6,2	± 4,8*	p = 0,322	NS
Corticóide sistêmico	12	26,1	15	22,7	p = 0,8537	NS
Salbutamol endovenoso	04	8,7	05	7,6	p = 0,5475	NS
Ventilação mecânica	04	8,7	07	10,6	p = 0,5019	NS
Tempo ventilação mecânica (dias)	8,2	± 2,4*	6,4	± 3,4*	p > 0,06	NS

NOTA: * Desvio padrão

Evolução Clínica

A evolução clínica foi semelhante nos dois grupos. Quatro pacientes VRS positivos e cinco pacientes VRS negativos apresentaram apnéia em alguma fase da hospitalização. Dez pacientes VRS positivos e dezenove pacientes VRS negativos permaneceram em UTI, sem diferença significativa no tempo médio de permanência em cada grupo. O tempo médio de internamento foi de $9,0 \pm 4,9$ e $9,4 \pm 6,1$ (medianas de 8,0 e 7,0) dias nos grupos VRS positivo e negativo respectivamente. A taxa de mortalidade foi de 2,2% entre os pacientes VRS positivos e 6,1% entre os VRS negativos.

Os dados referentes a evolução clínica dos 46 pacientes VRS positivos e 66 pacientes VRS negativos estão no QUADRO 7.

QUADRO 7 - COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E VRS NEGATIVOS

EVOLUÇÃO CLÍNICA	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
Apnéia	04	8,7	05	7,6	p = 0,5475	NS
Unidade de Terapia Intensiva	10	21,7	19	28,8	p = 0,5362	NS
Tempo de UTI (dias)	6,7 ± 3,6*		5,7 ± 4,2*		p = 0,403	NS
Tempo de internação (dias)	9,0 ± 4,9*		9,4 ± 6,1*		p = 0,441	NS
Óbitos	01	2,2	04	6,1	p = 0,3137	NS

NOTA: * Desvio Padrão

Os motivos que levaram 10 dos 46 pacientes VRS positivos a ser admitidos na UTI foram apnéia (pacientes 24, 25, 36 e 45), falência respiratória (pacientes 4, 9, 22, 27 e 46) e falência respiratória com hipercapnia (paciente 2). Seis pacientes tinham diagnóstico de bronquiolite e 4 de broncopneumonia.

Entre os pacientes VRS negativos, 19 foram admitidos na UTI, sendo os principais motivos apnéia (pacientes 21, 37 e 54), choque séptico (paciente 30), falência respiratória e hipercapnia (pacientes 6, 20, 36, 61 e 66), falência respiratória (pacientes 7, 9, 11, 51, 53 e 62), para monitorização de pausas respiratórias (pacientes 55, 56, 59) e hipóxia (paciente 65). Seis pacientes tinham diagnóstico de bronquiolite, 10 de broncopneumonia e 3 de traqueobronquite.

O único óbito do grupo VRS positivo foi provavelmente relacionado a infecção viral, tendo como causa da morte hipoxemia grave (paciente 24).

Entre as 4 crianças do grupo VRS negativo que morreram, uma teve como causa choque séptico (paciente 30), uma broncoaspiração (paciente 16), e duas falência respiratória (pacientes 36 e 49).

4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO PARA DOENÇA GRAVE

Vinte e um (45,7%) dos 46 pacientes com VRS apresentavam um ou mais fatores de risco para doença grave por VRS (ANEXO 7, QUADROS 18 e 19). A TABELA 2 relaciona a frequência dos fatores de risco encontrados.

TABELA 2 - FATORES DE RISCO OBSERVADOS NOS 21 PACIENTES VRS POSITIVOS

FATOR DE RISCO	Nº DE CASOS	PERCENTUAL
Prematuridade	08	17,4
Idade menor que 6 semanas	09	19,6
Cardiopatía congênita	04	8,7
Pneumopatía crônica	01	2,2
Refluxo gástro-esofágico	03	6,5
Síndrome de Down	01	2,2
Imunossupressão	01	2,2

A idade gestacional média das 8 crianças prematuras foi de 32,4 semanas, variando de 30 a 35 semanas. Entre as crianças menores de 6 semanas, a idade média foi de 33,0 dias, variando de 29 a 38 dias. Dos 4 pacientes com cardiopatias, 2 tinham diagnóstico de comunicação inter-ventricular (CIV), 1 de Tetralogia de Fallot e de um não havia informação de qual a cardiopatía. O paciente com pneumopatía crônica apresentava diagnóstico de bronquiólite obliterante, com uso frequente de broncodilatadores e corticóide devido à hiperreatividade brônquica. A criança com imunossupressão recebeu diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida durante a internação. Cinco pacientes tinham mais de um fator de risco associado:

- paciente nº 8 - menor de 6 semanas de vida e cardiopatia;
- paciente nº 15 - cardiopatia (Tetralogia de Fallot) e refluxo gástro-esofágico;
- paciente nº 20 - síndrome de Down, cardiopatia (CIV), refluxo gástro-esofágico;
- paciente nº 34 - história de prematuridade e bronquiolite obliterante;
- paciente nº 36 - história de prematuridade e menor que 6 semanas de vida.

Idade, peso, frequência respiratória e frequência cardíaca

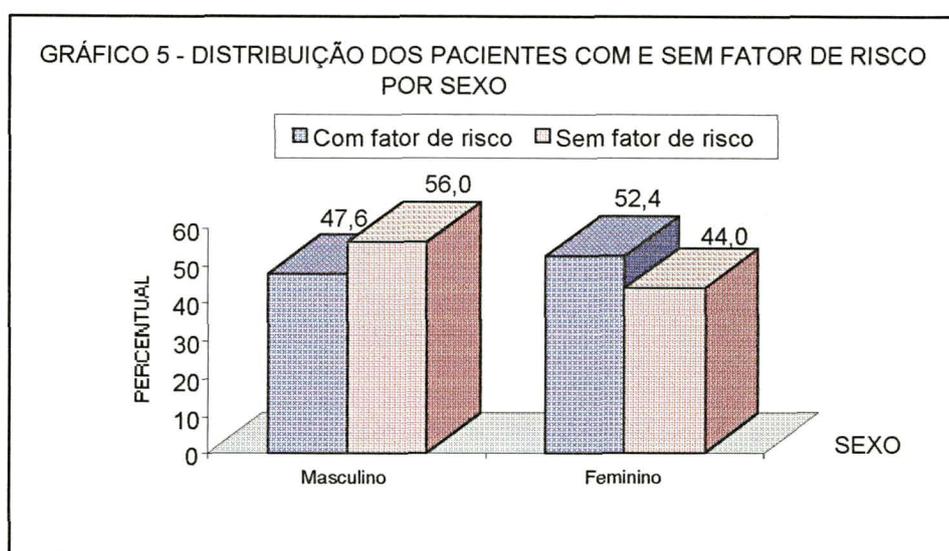
Os pacientes com fatores de risco eram mais novos, com idade média de $5,0 \pm 5,2$ meses (mediana de 1,8), em relação aos $6,3 \pm 5,6$ meses (mediana de 4,2) no grupo sem fatores de risco. O peso médio de $4.551,2 \pm 1.717,3$ gramas (mediana de 4.450,0) no grupo com fatores de risco foi significativamente menor que os $6.114,8 \pm 1.912,6$ gramas (mediana de 5.900,0) no grupo sem fatores de risco. Não houve diferença significativa entre estas duas categorias de pacientes em relação a frequência respiratória e cardíaca (QUADRO 8).

QUADRO 8 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO EM RELAÇÃO À IDADE, PESO, FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA E FREQUÊNCIA CARDÍACA

DADOS	COM FATOR RISCO (n = 21)		SEM FATOR RISCO (n = 25)		ESTATÍSTICA	
					Probabilidade	Significância
Idade (meses)	5,0	± 5,2	6,3	± 5,6	p = 0,055	NS
Peso (gramas)	4.551,2	± 1.717,3	6.114,8	± 1.912,6	p = 0,010	S
Frequência respiratória	58,9	± 14,4	61,5	± 15,4	p = 0,585	NS
Frequência cardíaca	148,0	± 10,9	147,9	± 18,2	p = 0,987	NS

Quanto ao Sexo

Não houve diferença significativa entre estas duas categorias de pacientes em relação a distribuição de sexo ($p=0,7868$), com uma proporção de 1,1 meninas para cada menino no grupo com fatores de risco, e 1,3 meninas para cada menina no grupo sem fatores de risco (GRÁFICO 5).



FONTE: ANEXO 7, QUADRO 19

Sinais e Sintomas

Com relação aos sinais e sintomas presentes no momento da admissão, não houve diferença significativa entre os dois grupos, com exceção da ausculta pulmonar de sibilância que foi observada em 23,8% dos pacientes com fatores de risco e em 60,0% dos pacientes sem fatores de risco (QUADRO 9).

QUADRO 9 - COMPARAÇÃO DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO EM RELAÇÃO AOS SINAIS E SINTOMAS OBSERVADOS NA ADMISSÃO HOSPITALAR

SINAIS E SINTOMAS	COM FATOR RISCO (n = 21)		SEM FATOR RISCO (n = 25)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
Febre	05	23,8	10	40,0	p = 0,3947	NS
Gemência	05	23,8	10	40,0	p = 0,3947	NS
Cianose	05	23,8	01	4,0	p = 0,0601	NS
Retração (esforço)	17	81,0	24	96,0	p = 0,1240	NS
Aumento do diâmetro ântero-posterior	11	52,4	15	60,0	p = 0,8253	NS
Sibilância	05	23,8	15	60,0	p = 0,0302	S
Estertores bolhosos	19	90,5	24	96,0	p = 0,4335	NS
Estertores crepitantes	11	52,4	10	40,0	p = 0,5874	NS
Tosse	19	90,5	25	100,0	p = 0,2029	NS
Coriza	07	33,3	07	28,0	p = 0,9443	NS
Conjuntivite	01	4,8	01	4,0	p = 0,7101	NS
Vômito	06	28,6	09	36,0	p = 0,8262	NS
Diarréia	02	9,5	05	20,0	p = 0,2869	NS
Taquipnéia	15	71,4	19	76	p = 0,9883	NS
História de pausas respiratórias	05	23,8	02	8,0	p = 0,1416	NS

Gasometria arterial

Dezesseis pacientes (76,2%) com fatores de risco e 23 (92,0%) pacientes sem fatores de risco tiveram sua gasometria arterial de admissão coletada em uso de oxigênio, com concentração de oxigênio de 100% na maioria dos pacientes. Deste modo, não foi possível a utilização do parâmetro saturação de oxigênio. A pressão parcial arterial do gás carbônico (PaCO_2) era de $40,2 \pm 7,9$ mmHg para o grupo com fatores de risco e $31,5 \pm 7,1$ mmHg para o grupo sem fatores de risco, sendo esta diferença significativa (ANEXO 7, QUADROS 18 e 19).

Diagnóstico sindrômico

Bronquiolite foi mais frequente no grupo VRS positivo sem fatores de risco (73,3%) do que no grupo com fatores de risco, sendo esta diferença não significativa. Broncopneumonia e traqueobronquite ocorreram em proporções semelhantes nos dois grupos.

O diagnóstico em síndromes clínicas baseado em critérios clínicos e radiológicos, nos 21 pacientes VRS positivos com fatores de risco e 25 pacientes sem fatores de risco encontram-se no QUADRO 10.

QUADRO 10 - COMPARAÇÃO DAS SÍNDROMES CLÍNICAS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO

SÍNDROMES	COM FATOR RISCO (n = 21)		SEM FATOR RISCO (n = 25)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
Bronquiolite	4	19,1	11	44,0	p = 0,0679	NS
Broncopneumonia	12	57,1	10	40,0	p = 0,3880	NS
Traqueobronquite	5	23,8	4	16,0	p = 0,3834	NS

Medidas terapêuticas

Inalação com broncodilatador foi realizada com maior frequência no grupo sem fatores de risco (p=0,0325). Com relação ao uso de antibióticos, corticóide sistêmico, salbutamol endovenoso, oxigênio e tempo médio de utilização de oxigênio, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Quatro pacientes com fatores de risco receberam ventilação mecânica, ao passo que nenhum paciente do grupo sem fatores de risco necessitou dessa intervenção terapêutica, sendo esta diferença significativa.

Os dados referentes a manejo terapêutico dos 21 pacientes com fatores de risco e 25 pacientes sem fatores de risco, estão no QUADRO 11.

QUADRO 11 - COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS APLICADAS AOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO

TERAPÊUTICA / EVOLUÇÃO	COM FATOR RISCO (n = 21)		SEM FATOR RISCO (n = 25)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
Inalação com broncodilatador	16	76,2	25	100,0	p = 0,0325	S
Antibiótico	20	95,2	20	80,0	p = 0,1380	NS
Oxigênio	21	100,0	25	100,0	-	-
Tempo de oxigênio (dias)	7,2	± 4,0*	6,0	± 4,4*	p = 0,172	NS
Corticóide	03	14,3	09	36,0	p = 0,1824	NS
Salbutamol endovenoso	02	9,5	02	8,0	p = 0,6265	NS
Ventilação mecânica	04	19,0	-	-	p = 0,0367	S
Tempo ventilação mecânica (dias)	8,2	± 2,4*	-	-	-	-

NOTA: * Desvio Padrão

Evolução clínica

Apnéia observada na admissão hospitalar ou em alguma fase do internamento ocorreu em 4 dos 21 pacientes com fatores de risco (19,0%) e em nenhum dos pacientes sem fatores de risco, com diferença significativa ($p=0,0367$) entre os 2 grupos. Os 4 pacientes que apresentaram apnéia tinham menos de dois meses de idade no momento da admissão, com idade média de 43 dias (variando de 30 a 52 dias); três apresentavam história de prematuridade ao nascimento (idade gestacional média de 31 semanas). Apenas 1 paciente tinha história de apnéia durante a internação em unidade neonatal após o nascimento. Seis pacientes com fatores de risco e 4 pacientes sem fatores de risco foram internados na UTI, diferença esta não significativa. Os pacientes com fatores de risco ficaram 8,8 dias em média nesta unidade de internação, enquanto os demais pacientes, uma média de 3,5 dias, havendo diferença significativa ($p=0,040$). O tempo total de hospitalização foi semelhante entre os grupos. Uma criança com fator de risco morreu. Tratava-se de um lactente

com 52 dias de vida, com história de prematuridade (idade gestacional de 30 semanas), além de história de apnéia da prematuridade.

Os achados referentes a apnéia, admissão em UTI, tempo de internação em UTI, tempo de internamento hospitalar e número de óbitos estão no QUADRO 12.

QUADRO 12 - COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO

EVOLUÇÃO CLÍNICA	COM FATOR RISCO (n = 21)		SEM FATOR RISCO (n = 25)		ESTATÍSTICA	
	Número	%	Número	%	Probabilidade	Significância
Apnéia	04	19,0	-	-	p = 0,0367	S
Unidade de Terapia Intensiva	06	28,6	04	16,0	p = 0,2509	NS
Tempo de UTI (dias)	8,8	± 2,5*	3,5	± 2,4*	p = 0,040	S
Tempo de internação (dias)	9,7	± 4,7*	8,4	± 5,1*	p = 0,276	NS
Óbitos	01	4,8	-	-	p = 0,4565	NS

NOTA: * Desvio Padrão

5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo realizado no Estado do Paraná, com o objetivo de analisar as características clínico-laboratoriais das infecções do trato respiratório inferior causadas pelo vírus respiratório sincicial (VRS), em lactentes hospitalizados.

Para determinação da etiologia viral das infecções respiratórias, foi empregado o método de imunofluorescência indireta (IFI) em aspirado de nasofaringe. Este método foi escolhido devido à possibilidade de detecção de outros vírus respiratórios com a utilização de anticorpos monoclonais específicos, rapidez do resultado e pela disponibilidade de recursos humanos habilitados no Laboratório de Virologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Durante os 4 meses de estudo, 45,6% das infecções do trato respiratório inferior de lactentes hospitalizados foram comprovadamente causadas por vírus, sendo o VRS responsável por 41,1% do total de hospitalizações, correspondendo a 90,2% dos agentes virais identificados. OKASIMA (1997) encontrou uma etiologia viral em 51,4% das infecções respiratórias de crianças internadas num Hospital Universitário de São Paulo (SP), e o VRS correspondeu a 88% dos vírus encontrados. NASCIMENTO, SIQUEIRA, SUTMÖLLER *et al.* (1991) verificaram alta prevalência de VRS na cidade do Rio de Janeiro, atingindo a cifra de 75,6% dos vírus respiratórios identificados em crianças hospitalizadas com infecção respiratória aguda. Prevalência semelhante ao presente estudo foi verificada em surtos de VRS na Gambia e no Kuwait, correspondendo a 39 e 40% dos casos de infecção respiratória aguda respectivamente nestas localidades (WEBER, DACKOUR, USEN *et al.*, 1998; HIJAZI, PACSA, EISA, *et al.*, 1995).

Os agentes bacterianos identificados foram *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, que foram isolados principalmente em crianças com derrame pleural. Este dado é concordante com a literatura, que destaca estes dois agentes, além do *Staphylococcus aureus* e bactérias gram negativas, como as principais causas bacterianas de doença respiratória (SELWYN *et al.*, 1990; WEISSENBACHER, CARBALLAL, AVILA *et al.*, 1990; SUTMÖLLER, FERRO, ASENSI *et al.*, 1995).

Infecção simultânea por VRS e outros patógenos, sejam outros vírus, bactérias ou fungos, têm sido relatadas (TRISTRAM, MILLER, McMILLAN *et al.*, 1988; RAY, MINNICH, HOLBERG *et al.*, 1993; HIJAZI, PACSA, EISA *et al.*, 1995; WEBER, DACKOUR, USEN *et al.*, 1998), porém não foi encontrada neste estudo.

Quanto à variação antigênica, verificou-se que no período de estudo houve circulação de ambos os grupos de VRS, como demonstrado pela literatura em várias regiões do mundo (ZELAYA, PETTERSSON, FORSGREN *et al.*, 1994; TIRADO, SARMIENTO, BUSTOS *et al.*, 1995; WEBER, DACKOUR, USEN *et al.*, 1998) incluindo o Brasil (SIQUEIRA, NASCIMENTO, PORTES *et al.*, 1993; STRALIOTTO, 1995; OKASIMA, 1997), com predominância variável dos grupos de ano para ano. HALL, WALSH, SCHNABEL *et al.* (1990) demonstraram a ocorrência de três padrões distintos de co-circulação dos grupos: um com grande predomínio do grupo A em relação ao B, um segundo padrão com equivalência de ambos os grupos, e um terceiro padrão com predominância do grupo B. Embora no presente estudo a amostragem testada seja sugestiva de uma predominância do grupo A, deve-se considerar que apenas 39,1% dos casos VRS positivos foram sorogrupoados, e que a população de estudo foi constituída exclusivamente por pacientes hospitalizados, os quais representam os casos mais graves de infecção pelo vírus. É possível que os dois grupos tenham circulado

na comunidade em proporções semelhantes, ou que tenha ocorrido o predomínio de qualquer uma das duas cepas, mas que a cepa A tenha sido responsável pelos casos mais graves, justamente os que necessitaram hospitalização.

Algumas amostras testadas não tiveram seu sorogrupo definido, por não reagirem com nenhum dos dois anticorpos monoclonais utilizados na técnica de IFI, o que também foi observado em outro estudo (RUSSI, DELFRARO, ARBIZA *et al.*, 1989).

O início desta pesquisa ocorreu na segunda quinzena do mês de abril, mês em que 46,2% das amostras avaliadas foram positivas para o VRS. Durante os três meses subsequentes, o VRS foi identificado em 38,7 a 50% das amostras, e no último período, que correspondeu aos primeiros 18 dias do mês de agosto, nenhum caso de VRS foi diagnosticado. Assim, o período de estudo provavelmente correspondeu a um surto de VRS na comunidade, porém cujo início e término não puderam ser precisamente identificados. No mês de agosto, nenhum caso de VRS foi observado, devendo-se entretanto, considerar o pequeno número de amostras coletadas neste período. Para melhor caracterização do surto, seriam necessários estudos baseados na comunidade.

Esta provável sazonalidade do VRS assemelha-se ao que ocorre em países de clima temperado, e alguns países de clima tropical e subtropical, com epidemias anuais predominantemente nos meses frios, porém com variações dos meses de maior incidência (ORSTAVIK, GRANDIEN, HALONEN *et al.*, 1984; ANDERSON, PARKER, STRIKAS, 1990; HUQ, RAHMAN, NAHAR *et al.*, 1990; HIJAZI, PACSA, EISA *et al.*, 1995). Na cidade do Rio de Janeiro, observou-se maior ocorrência de infecção por VRS durante o outono, nos meses de março, abril e maio, sendo

raramente detectado no restante do ano (NASCIMENTO, SIQUEIRA, SUTMÖLER *et al.*, 1991). Em Porto Alegre entre 1990 e 1992 os picos de surto de VRS ocorreram nos meses de julho e agosto (STRALIOTTO, 1995). Já em São Paulo (SP), os picos de surto têm sido no mês de maio, mas o início das epidemias tem variado ano a ano (OKASIMA, 1997).

Durante o período estudado, o VRS foi responsável por 71,4% das bronquiolites, 33,3% das pneumonias e 45% das traqueobronquites. Em Porto Alegre (RS), foi o agente causal de 10,6% das pneumonias e 42,9% das bronquiolites (STRALIOTTO, 1995). Em Bangladesh causou 16,5% das pneumonias, 24,6% das bronquilitis e 11,1% das traqueobronquites e laringotraqueobronquites (HUQ, RAHMAN, NAHAR *et al.*, 1990). Na Arábia Saudita, foi responsável por 72,7% das pneumonias e 69,2% das bronquiolites (JAMJOOM, AL-SEMRANI, AL-FRAYH *et al.*, 1993). Na Inglaterra, durante períodos de surto, foi responsável por 70% dos casos de bronquiolite (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1978). É possível que a grande variação nas proporções referentes a cada síndrome clínica atribuída ao VRS, seja resultado da dificuldade de diferenciação das síndromes através de critérios clínicos, ausência de uniformidade na interpretação de exames radiológicos (GLEZEN, 1977), além das diferentes definições de critérios diagnósticos nos diversos estudos.

Embora heterogêneo, o grupo VRS negativo foi comparado com o VRS positivo, na tentativa de diferenciá-los por alguma característica clínica, laboratorial ou evolutiva. Em relação à idade, os dados da pesquisa foram concordantes com a literatura. A idade média das crianças VRS positivas foi significativamente menor que a das crianças VRS negativas. Entre as crianças com infecção por VRS, 87% eram menores de 1 ano, 71,7% menores de 6 meses e 30,4% com idade inferior ou igual a dois meses. ERIKSSON, FORSGREN, SJÖBERG *et al.*(1983), em estudo realizado na Suécia, com crianças hospitalizadas com infecção respiratória aguda por VRS, observaram que 83% eram menores de 1 ano e 55% abaixo de 6 meses. HIJAZI, PACSA, EISA *et al.* (1993) no Kuwait, Península Arábica, encontrou 66% dos casos em menores de 1 ano. No Alaska, SINGLETON, PETERSEN, BERNER *et al.* (1995) relataram que 55 a 75% das crianças hospitalizadas por VRS tinham idade inferior a 6 meses. Alta prevalência de infecções por VRS no primeiro ano de vida, especificamente nos primeiros 6 meses foi observada também em estudos conduzidos no Rio de Janeiro, Porto Alegre e São Paulo (NASCIMENTO, SIQUEIRA, SUTMÖLLER *et al.*, 1991; STRALIOTTO, 1995; OKASIMA, 1997).

Estas observações ressaltam a importância do VRS como causador de infecção respiratória aguda em crianças de baixa idade, ficando confirmada a mesma tendência também em Curitiba.

Do mesmo modo que os achados de outros autores estudando infecções por VRS (HUQ, RAHMAN, NAHAR *et al.*, 1990; ZELAYA, PETERSON, FORSGREN *et al.*, 1994; HIJAZI, PACSA, EISA *et al.*, 1995; STRALIOTTO, 1995; WEBER, DACKOUR, USEN *et al.*, 1998), esta pesquisa revelou prevalência semelhante de infecção em pacientes de ambos os sexos, porém com uma frequência discretamente maior de meninos hospitalizados com doença respiratória aguda.

Analisando-se as características clínicas das crianças avaliadas, as infectadas com VRS apresentavam média de peso significativamente menor que as sem VRS. O provável motivo desta diferença foi a baixa idade das crianças do grupo VRS positivo, uma vez que a maioria destas crianças encontrava-se na faixa etária abaixo de 6 meses, em relação ao grupo VRS negativo, onde 60,6% tinham entre 6 e 24 meses.

As demais características clínicas foram encontradas em proporções semelhantes nos dois grupos de pacientes. A presença de sinais e sintomas como tosse, vômitos, diarreia, retração torácica, estertoração e sibilância no grupo VRS, estão de acordo com os achados de outros estudos (HALL, 1992; WEBER, DACKOUR, USEN *et al.*, 1998).

Cianose foi detectada durante a admissão com frequência maior entre os pacientes VRS positivos, porém sem significância estatística em relação ao outro grupo. A frequência desse achado foi baixa, sendo descrita a mesma tendência em outros estudos. HALL C.B., HALL W.J., SPEERS (1979) verificaram que graus moderados a graves de hipoxemia podem existir, mesmo sem evidências de cianose ao exame físico. No estudo de CINTRA, ROCHA, CERVI *et al.* (1998), a cianose ocorreu predominantemente em crianças de 0 a 1 mês, faixa etária não avaliada neste

estudo. Segundo HALL, HALL W.J., SPEERS *et al.* (1979), crianças nos primeiros meses de vida com infecção por VRS e hipoxemia prolongada, apresentam risco aumentado de apresentar apnéia. Estes autores sugerem que a avaliação de saturação de oxigênio por oximetria de pulso pode ajudar a detectar crianças hipoxêmicas, que se apresentem ao exame físico sem cianose, mas que poderiam estar sob o risco desta complicação.

Todos os pacientes estudados apresentavam mais de uma alteração radiográfica. Hiperinsuflação foi a única observação que esteve associada à infecção por VRS, quando analisada isoladamente, o que concorda com os achados de SIMPSON, HACKING, COURT *et al.* (1974) e GARDNER (1977). WILDIN, CHONMAITREE, SWISHUK (1988), avaliando exames radiológicos de pacientes com infecções respiratórias de diversas etiologias virais, observaram que o VRS foi mais propenso a produzir hiperinsuflação do que os demais vírus, e que pacientes com VRS tinham maior probabilidade de apresentar anormalidades radiográficas do que os infectados por outros vírus.

SIMPSON, HACKING, COURT *et al.* (1974) e GARDNER (1977), comparando exames de pacientes com e sem VRS, como realizado no presente estudo, verificaram que o achado de condensação relacionou-se de modo significativo a crianças sem VRS, o que não foi observado neste estudo, que demonstrou proporção semelhante de condensações entre os dois grupos. A associação de hiperinsuflação e infiltrado peribrônquico perihilar bilateral ocorreu mais frequentemente nos infectados pelo VRS, o que não foi evidenciado nos estudos de SIMPSON, HACKING, COURT *et al.* (1974) e GARDNER (1977).

Neste estudo, um paciente VRS positivo apresentou-se com pneumotórax, o que inclusive se repetiu por mais três vezes durante o internamento, sendo este achado não relatado em outras pesquisas.

SIMPSON, HACKING, COURT *et al.* (1974) e WILDIN, CHONMAITREE, SWISHUK (1988) concordam que apesar de a hiperinsuflação ser sugestiva de infecção por VRS, este agente não produz um padrão específico de mudanças radiológicas quando comparados com outros agentes, sejam bacterianos ou virais.

Evidenciou-se ainda ao raio X, a presença de derrame pleural apenas em pacientes VRS negativos, e frequentemente associado com etiologia bacteriana. RICE e LODA (1966), tiveram este achado como muito infrequente em infecções por VRS. Entretanto, tem sido relatada a presença de derrame pleural ocasional em pacientes adultos imunossuprimidos com esta infecção (HARRINGTON, HOOTON, HACKMAN *et al.*, 1992). WEBER, DACKOUR, USEN *et al.* (1998), em estudo na Gambia, verificaram co-infecção por VRS e *Haemophilus influenzae* em uma criança com derrame pleural. É possível que a infecção pelo VRS tenha precedido a infecção bacteriana.

Apesar de a literatura especializada não destacar alterações substanciais no hemograma de crianças com VRS, o qual pode apresentar contagem normal de leucócitos e ocasionalmente um aumento de células imaturas presumivelmente devido ao "estresse" agudo (LA VIA, MARKS, STUTMAN, 1992; HALL, 1992), algumas diferenças significantes entre os dois grupos foram observadas. A contagem de leucócitos e neutrófilos foi maior entre os pacientes VRS negativos, ao passo que a percentagem de linfócitos destacou-se entre os VRS positivos. A

percentagem de células imaturas foi semelhante entre os grupos, o que sugere que este parâmetro, isoladamente, não pode distinguir entre etiologia bacteriana e viral. Esta análise foi realizada apoiada nos valores médios e desvio padrão destas variáveis. A análise individual dos casos provavelmente não poderia identificar essas diferenças. CINTRA, ROCHA, CERVI *et al.* (1998), avaliando as características clínico-laboratoriais de crianças entre 0 e 3 meses de idade com infecção por VRS em Ribeirão Preto (SP), observaram que predominaram exames sem leucocitose e sem desvio a esquerda.

O manejo terapêutico foi semelhante entre os pacientes VRS positivos e negativos. Crianças com infecção por VRS receberam antibióticos em proporção semelhante às crianças sem VRS, correspondendo a 87% e 92,4% respectivamente, apesar de ser comprovadamente baixo o risco de infecção bacteriana secundária em crianças com VRS (HALL, POWELL, SCHANABEL *et al.*, 1988). Pesquisas avaliando apenas crianças com infecção por VRS demonstram prescrição de antibióticos variando de 30 a 69% dos casos (LAW, DE CARVALHO, *et al.*, 1993; HIJAZI, PACSA, EISA *et al.*, 1995), com frequência maior em crianças com fatores de risco para doença grave por VRS. ADCOCK, STOUT, HAUCK *et al.* (1997) verificaram em seu estudo que, embora a proporção de crianças tratadas com antibiótico tenha sido semelhante, as crianças VRS positivas receberam antibióticos por tempo menor que as VRS negativas. No presente estudo foi avaliada a frequência de antibioticoterapia entre os grupos, porém sem a verificação do tempo de uso. A decisão, independente da etiologia de iniciar o tratamento com antibióticos em uma criança com infecção respiratória aguda, parece ser norteadada pelo estado geral da criança, que com frequência encontra-se

em graus variados de insuficiência respiratória, pela presença de desvio nuclear à esquerda e granulações tóxicas, que são achados comuns de hemograma nestas situações, e pela presença de imagem sugestiva de condensação no raio X de tórax. E de fato, todos estes dados podem ser encontrados em pacientes com infecção por VRS.

Broncodilatadores inalatórios e corticóides sistêmicos, embora a grande controvérsia quanto a sua efetividade em infecções por VRS (KLASSEN, ROWE, SUTCLIFFE *et al.*, 1991; ALARIO, LEWANDER, DENNEHU *et al.*, 1992; HAMER, NUMA, NEWTH, 1995; CHEVALLIER, AEGERTER, PARAT *et al.*, 1995; ROOSEVELT, SHEEHEN, GRUPP PHELAN *et al.*, 1996; KLASSEN, SUTCLIFFE, WATTERS *et al.*, 1997), foram utilizados com frequência de 89% e 26% respectivamente, similar às observações de outros estudos (LAW, DE CARVALHO *et al.*, 1993; WANG, LAW, STEPHENS *et al.*, 1995; HIJAZI, PACSA, EISA *et al.*, 1995). KIMPEN e SCHAAD (1997), avaliando a conduta de 88 centros de atendimento pediátrico na Europa frente a bronquiolite por VRS, verificaram que a terapia com broncodilatadores inalatórios é utilizada em praticamente todos os centros e 61% deles admitiram o uso em todos os pacientes com bronquiolite. Os autores sugerem que, como alguns estudos demonstraram benefício desta medida terapêutica, sua utilização seja avaliada individualmente, baseada na resposta clínica do paciente. Deve ser descontinuada nos casos em que não se verifica o benefício esperado ou quando ocorre deteriorização do quadro. Quanto ao uso de corticóide, demonstrou-se que é largamente utilizado, porém com frequência menor que os broncodilatadores, sendo que 11% dos centros europeus avaliados usam em todos os casos de bronquiolite.

Na população estudada, 8,7% das crianças do grupo VRS positivo e 7,6% do grupo VRS negativo receberam salbutamol, que é um broncodilatador β -adrenérgico, por via parenteral. Embora não existam estudos específicos em pacientes com VRS em relação ao uso dessa medicação, o seu emprego baseia-se nos ótimos resultados em crianças com asma aguda grave (BRAUNE, PENNA, XAN PHUNG *et al.*, 1997). Este efeito foi observado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) pediátrica do HC da UFPR, em estudo com crianças com asma grave que não responderam à terapêutica habitual com corticóide sistêmico e broncodilatadores inalatórios. Observou-se uma redução no tempo de hospitalização e na progressão para ventilação mecânica nos pacientes tratados com salbutamol endovenoso (JASINSKI, CAT, 1998).

Ribavirina não foi utilizado em nenhum dos pacientes estudados, devido à não disponibilidade da droga na instituição.

A apnéia é uma manifestação frequentemente observada em associação à infecção por VRS. Nesta pesquisa ocorreu com frequência menor que a relatada em outros estudos (BRUHN, MOKROHISKY, McINTOSH, 1977; ANAS, BOETTRICH, HALL *et al.*, 1982), mas em proporção similar aos pacientes VRS negativos, o que demonstra que além do VRS, outros agentes também podem cursar com esta manifestação. BRUHN, MOKROHISKI, McINTOSH (1977) observaram associação de apnéia com infecção por outros vírus respiratórios, como parainfluenza 3, influenza A, rinovírus e enterovírus, porém em proporção significativamente menor que nos pacientes com VRS.

Um número proporcional de crianças dos 2 grupos necessitaram internamento em UTI e ventilação mecânica. Os motivos que levaram os pacientes VRS positivos para UTI, apnéia e falência respiratória, são os mesmos relatados em outros estudos (HALL, McCARTHY, 1995). Ventilação mecânica foi necessária em 8,7% dos pacientes VRS positivos, proporção similar aos estudos de HALL C.B., HALL W.J., SPEERS (1979) e WANG, LAW, STEPHENS *et al.* (1995), em que esta intervenção foi necessária em 9,4% e em 9,1% dos casos respectivamente.

O período de hospitalização dos pacientes VRS positivos foi de 9 dias, mais prolongado que o verificado em outros estudos, como o de WEBER, DACKOUR, USEN *et al.* (1998) que foi de 3 dias, e o de SINGLETON, PETERSEN, BERNER *et al.* (1995), que foi de 4,8 dias.

O número de mortes atribuídas ao VRS, que neste estudo foi de apenas um paciente, também assemelha-se à de estudos atuais (LAW, DE CARVALHO *et al.*, 1993; HIJAZI, PACSA, EISA *et al.*, 1995, CINTRA, ROCHA, CERVI *et al.*, 1998; WEBER, DACKOUR, USEN *et al.*, 1998), que demonstram uma variação de 0,5 a 2%.

Observou-se assim, que crianças com infecção do trato respiratório inferior por VRS não apresentaram qualquer característica clínica ou de evolução de doença que os diferencie dos pacientes VRS negativos. Algumas alterações radiológicas e de hemograma apresentaram diferenças significantes na análise conjunta dos pacientes, mas que não seriam tão definitivas do ponto de vista clínico-etiológico, quando observadas individualmente.

Embora o VRS seja causa comum de infecção respiratória na infância, o que se observa é que até hoje não existe um consenso quanto a uma estratégia de tratamento das diversas situações clínicas determinadas por este agente. Todas as condutas tomadas provavelmente resultam de experiências individuais de cada serviço de atendimento.

Avaliando-se apenas os pacientes VRS positivos, 45,7% apresentavam um ou mais fatores de risco para doença grave por VRS. A frequência destes fatores de risco é muito variada, de acordo com as definições e metodologia e depende principalmente dos critérios adotados para definição de fatores de risco. A frequência de fatores de risco relatadas têm variado de 2,4 a 69% (WEBER, DACKOUR, USEN *et al.*, 1998; HIJAZI, PACSA, EISA *et al.*, 1993; WANG, LAW, STEPHENS *et al.*, 1995; SINGLETON, PETERSEN, BERNER *et al.*, 1995; LAW, DE CARVALHO *et al.*, 1993). Em algumas pesquisas foram considerados como fator de risco desnutrição (MEERT, HEIDEMANN, LIEH-LAI *et al.*, 1989) e hipoxemia, definida como saturação de oxigênio menor que 90% (LAW, DE CARVALHO *et al.*, 1993; WANG, LAW, STEPHENS *et al.*, 1995), variáveis que não foram avaliadas neste estudo.

Avaliando-se as condições clínicas, os pacientes VRS positivos com fator de risco tinham peso significativamente menor que os sem fator de risco. Apesar da média de idade ter sido semelhante, o grupo com fator de risco apresentava uma grande proporção de crianças menores de 6 semanas, as quais foram classificadas neste grupo justamente devido à baixa idade cronológica. Além disto, as crianças deste grupo apresentavam condições potencialmente determinantes de baixo peso, tais como prematuridade e cardiopatia congênita.

As demais características clínicas foram similares entre os dois grupos de pacientes VRS positivos, com exceção da presença de sibilância, que foi mais frequente entre os pacientes sem fatores de risco. Esta diferença ocorreu, provavelmente, porque neste grupo predominaram os casos de bronquiolite, os quais obrigatoriamente cursam com sibilância. Entre as crianças com fatores de risco a maioria tinha diagnóstico de pneumonia ou traqueobronquite, situações em que pode ou não haver sibilância. A predominância de sibilância neste grupo justifica a maior frequência de inalação com broncodilatadores observada nos pacientes sem fatores de risco.

Outro fato observado foi que as crianças com fatores de risco apresentavam-se com uma PaCO_2 significativamente maior que as sem fatores de risco, demonstrando uma tendência a retenção de CO_2 , o que pode estar relacionado com uma maior gravidade de doença. MULHOLLAND, OLINSKI, SHANN (1990) sugerem que a PaCO_2 associada à oximetria de pulso sejam parâmetros preditivos de necessidade de altas concentrações de oxigênio em crianças hospitalizadas com bronquiolite aguda. No presente estudo, o tempo de oxigenioterapia nos dois grupos foi semelhante, porém a quantidade de oxigênio requerida em cada um não foi avaliada. Entretanto, outros estudos avaliando o mesmo parâmetro gasométrico (PaCO_2) não observaram diferença entre crianças com e sem fatores de risco (LA VIA, MARKS, STUTMAN, 1992).

A frequência de internamento em UTI foi similar nos dois grupos, ao contrário dos estudos de LAW, DE CARVALHO *et al.* (1993) e WANG, LAW, STEPHENS *et al.* (1995), que demonstraram que crianças com VRS e fatores de risco necessitavam cuidados intensivos mais frequentemente que os sem fator de risco.

Apnéia foi observada apenas em crianças com fatores de risco. Dados similares foram obtidos por MEERT, HEIDEMAN, LIEH-LAI *et al.* (1989) e LAW, DE CARVALHO *et al.* (1993). Estas 4 crianças apresentavam características similares às encontradas por outros autores que relacionam apnéia com história de prematuridade, baixa idade cronológica pós-natal e história de apnéia da prematuridade (BRUHN, MOKROHISKY, McINTOSH, 1977; ANAS, BOETTRICH, HALL *et al.*, 1982; CHURCH, ANAS, HALL *et al.*, 1984).

As crianças que desenvolveram apnéia necessitaram de ventilação mecânica. Vários estudos têm sugerido que crianças com fatores de risco recebem esta intervenção terapêutica com maior frequência (LA VIA, MARKS, STUTMAN, 1992; LAW, DE CARVALHO *et al.*, 1993; WANG, LAW, STEPHENS *et al.*, 1995).

Na evolução, além de maior frequência de apnéia e ventilação mecânica, as crianças com fatores de risco tiveram prolongada hospitalização em UTI. Os estudos evidenciam ainda que a presença de fatores de risco relaciona-se com prolongado tempo de oxigenoterapia e ventilação mecânica e tempo total de hospitalização (McMILLAN, TRISTRAM, WEINER *et al.*, 1988; MEERT, HEIDEMANN, LIEH-LAI *et al.*, 1989; LA VIA, MARKS, STUTMAN, 1992; LAW, DE CARVALHO *et al.*, 1993; WANG, LAW, STEPHENS *et al.*, 1995), o que não foi constatado na população estudada.

A única criança que morreu pertencia ao grupo de crianças com fatores de risco, semelhante aos estudos de ERIKSSON, FORSGREN, SJÖBERG *et al.* (1983), MEERT, HEIDEMAN, LIEH-LAI *et al.* (1989), STREETON, AJIZIAN, MITCHELL *et al.* (1992) e LAW, DE CARVALHO *et al.* (1993).

Nem todos os parâmetros evidenciados nas diversas investigações como sendo mais frequentes em crianças com fatores de risco foram verificados neste estudo, talvez devido ao tamanho reduzido da amostra. Entretanto, deve-se salientar que o grupo com fatores de risco constituiu-se na sua maior parte por crianças prematuras e menores de 6 semanas, com uma proporção muito pequena de crianças com cardiopatias congênitas, doenças pulmonares e imunossupressão, os quais apresentam proporcionalmente uma gravidade maior de doença em relação aos demais fatores de risco, como destacado por NAVAS, WANG, DE CARVALHO *et al.* (1992)

Na análise geral, os pacientes VRS positivos com fatores de risco se mostraram com doença mais grave, visto que sua PaCO₂ foi mais alta, a ocorrência de apnéias, a necessidade de ventilação mecânica e a permanência na UTI foram maiores. Com isto conseguiu-se confirmar a importância prática dos estudos em andamento, que procuram estabelecer para crianças com fatores de risco, medidas profiláticas especiais, como imunoglobulina hiperimune e vacina contra o VRS.

Os resultados desta pesquisa demonstram que o VRS é uma das mais importantes causas de infecção do trato respiratório inferior em lactentes em Curitiba, sendo responsável por um grande número de hospitalizações. Estudos baseados na comunidade em geral são necessários para uma melhor compreensão da abrangência deste agente como causador de infecção respiratória aguda em crianças, suas variações antigênicas e seu padrão de sazonalidade.

6. CONCLUSÕES

1. A prevalência de vírus respiratório sincicial em lactentes hospitalizados devido a infecção do trato respiratório inferior, durante o período estudado, foi de 41,1%.
2. O VRS foi responsável por mais de 70% dos casos de bronquiolite, aproximadamente um terço dos casos de broncopneumonia e 45 % dos casos de traqueobronquite.
3. Os pacientes do grupo VRS positivo apresentavam-se, no momento da admissão hospitalar, clinicamente semelhantes aos do grupo VRS negativo. No entanto, os casos de infecção por VRS ocorreram predominantemente em menores de um ano, sendo mais de 70% em menores de 6 meses.
4. Das variáveis radiológicas analisadas, a hiperinsuflação pulmonar e o infiltrado peribrônquico perihilar bilateral foram mais frequentes entre os lactentes VRS positivos.
5. Os pacientes VRS positivos apresentaram ao hemograma, percentual médio de linfócitos maior, e uma contagem absoluta de leucócitos e neutrófilos menor que os pacientes VRS negativos.
6. Não houve diferenças relativas às medidas terapêuticas e evolução clínica entre os pacientes VRS positivos e negativos.

7. Entre os pacientes VRS positivos, 45,7% apresentavam algum fator de risco para doença grave por VRS, predominando entre estes prematuridade e idade menor de 6 semanas.
8. A apresentação clínica das crianças VRS positivas com e sem fatores de risco foi semelhante, com exceção de sibilância, que foi observada predominantemente entre as crianças sem fatores de risco.
9. Os pacientes VRS positivos com fatores de risco apresentaram doença mais grave, uma vez que a média de PaCO_2 na gasometria de admissão foi mais elevada, tiveram maior frequência de apnéia, maior necessidade de ventilação mecânica e tempo de internamento em UTI mais prolongado.

ANEXOS

ANEXO 1

Ficha de Avaliação Inicial de Infecção Aguda do Trato Respiratório Inferior

Nome: _____ Registro: _____
 Data Nascimento: ____/____/____ Sexo: _____ Unidade: _____
 Data Internamento: ____/____/____ Data alta: ____/____/____ Idade: _____
 Tempo de início da doença: _____

HMA: coriza febre
 tosse produtiva bitonal
 anorexia dispnéia cianose
 gemência
 pausas respiratórias
 conjuntivite
 diarreia vômitos

HMP: doenças anteriores: _____

 internamentos anteriores: _____

HMF: idade mãe: _____ idade pai: _____
 idade dos irmãos: _____
 doenças na família: _____

AGO: Idade gestacional: _____ .Peso: _____
 Uso de oxigênio: _____ Tempo: _____
 Data alta _____
 intercorrências: _____

Exame Físico: FC: _____ FR: _____ PESO: _____ Temp: _____
 cianose batim. aletas nasais
 gemência estridor
 tiragem: alta baixa sonolência
 aumento diam. AP irritabilidade
 mobilidade torácica: normal diminuída
 CPP:
 sibilância crepitanes
 estertoração: Bolhosa
 outros achados: _____
 Pré-cordio: _____
 Outros: _____

EXAMES COMPLEMENTARES:**Hemograma da admissão:**

Hb: _____ VG: _____ VCM: _____ Leuc: _____ Plaq: _____
 linfo: _____ mono: _____ seg: _____ bast: _____ eos: _____ baso: _____
 meta: _____ mielo: _____ outros: _____
 GT: _____

Hemocultura: sim não

Negativa

Positiva

resultado: _____

Raio X: sim não

Alterações Radiológicas:

hiperinsuflação

infiltrado peribrônquico

condensação

atelectasia

derrame pleural

outras: _____

ANF: data coleta: ____ / ____ / ____

Resultado Imunofluorescência Indireta para pesquisa de vírus respiratório:

VRS: _____ parainfluenza 1: _____

influenza A: _____ parainfluenza 2: _____

influenza B: _____ parainfluenza 3: _____

adenovírus: _____

Terapêutica:

hidratação EV

inalação: com broncodilatador sem broncodilatador

corticóide Broncodilatador oral

salbutamol EV

antibiótico

oxigênio forma adm: _____ Concentração: _____

outras: _____

Diagnóstico: _____

ANEXO 2 - FICHA DE EVOLUÇÃO DIÁRIA

Paciente nº:

Registro:

Dia de Internamento:						
Frequência Respiratória:						
Exame Físico: Retração: CPP:						
Antibiótico:						
Oxigênio:						
Concentração:						
Gasometria:						
Complicações:						
UTI:						
Entubado:						
VM:						
Observações:						

ANEXO 3

Ficha de coloração - imunofluorescência indireta

Data:

Objetivo: _____

Anticorpo Monoclonal: _____

Conjugado: _____

Observações: _____

Lâmina N°: _____

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.	_____	6.	_____
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	2.	_____	7.	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3.	_____	8.	_____
				4.	_____	9.	_____
				5.	_____	10.	_____

Lâmina N°: _____

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.	_____	6.	_____
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	2.	_____	7.	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3.	_____	8.	_____
				4.	_____	9.	_____
				5.	_____	10.	_____

Lâmina N°: _____

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.	_____	6.	_____
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	2.	_____	7.	_____
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3.	_____	8.	_____
				4.	_____	9.	_____
				5.	_____	10.	_____

ANEXO 4

SOLUÇÕES, ANTICORPOS MONOCLONAIS E CONJUGADOS UTILIZADOS

SOLUÇÕES

Meio de transporte de Vírus

Meio Mínimo Essencial de Eagle (MEM) com sais de Hanks e L-Glutamine
sem bicarbonato de sódio (SIGMA IMMUNO CHEMICALS, EUA) 100ml
Gelatina.....0,5g

Solução de Glicerol Tamponado

Glicerol 9ml
PBS 0,01 M (pH 8,2) 1ml

ANTICORPOS MONOCLONAIS (Mabs)

Mabs específicos para VRS

Anticorpo monoclonal anti-VRS produzido em camundongo (BIOSOFT),
na diluição de 1:40 em soro albumina bovino 1%.

Anticorpos monoclonais (fluido ascítico de camundongo) 92-11c (cepa long) e 102-10c (cepa 18537), cedidos pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Ga - USA para Fundação Oswaldo Cruz - RJ. Mab 92-11c específico para o grupo A e o Mab 102-10b específico para o grupo B, conforme descrito por ANDERSON *et al.* (1985), reidratados em 300µl de PBS esterilizado e diluídos 1:30 em PBS. Após reidratação e diluição eram mantidos a -20°C.

Mab específico para adenovirus

Anticorpo monoclonal anti-adenovirus produzido em camundongo (BIOSOFT), diluído 1:20 em soro albumina bovino 1%.

Mab específico para influenza A

Anticorpo monoclonal anti-influenza A produzido em camundongo (BIOSOFT), na diluição 1:10 em soro albumina bovino 1 %.

Mab específico para parainfluenza 1

Anticorpo monoclonal anti-parainfluenza 1 produzido em camundongo (BIOSOFT), na diluição 1:10 em soro albumina bovino 1 %.

Mab específico para parainfluenza 3

Anticorpo monoclonal anti-Parainfluenza 3 produzido em camundongo (BIOSOFT), na diluição 1:10 em soro albumina bovino 1 %.

Mab específico para influenza B

Anticorpo monoclonal anti-influenza B produzido em camundongo (CHEMICON INTERNATIONAL INC.), na diluição 1:100 em soro albumina bovino 1 %.

Mab específico para parainfluenza 2

Anticorpo monoclonal anti-parainfluenza 2 produzido em camundongo (CHEMICON INTERNATIONAL INC.), na diluição 1:100 em soro albumina bovino 1 %.

CONJUGADOS PARA IMUNOFLUORESCÊNCIA

Anticorpo anti-camundongo IgG produzido em cabra conjugado com isotiocianato de fluoresceína (SIGMA IMMUNO CHEMICALS), diluído 1:150 em soro albumina bovino 1% e 1:50 em Azul de Evans (SIGMA IMMUNO CHEMICALS).

Anticorpo anti-camundongo IgG produzido em cabra conjugado com isotiocianato de fluoresceína (DAKO), diluído 1:150 em Preto de Naftaleno.

ANEXO 5 - DADOS REFERENTES AO GRUPO DE CRIANÇAS VRS POSITIVAS

Nº	IDADE		SEXO	MÊS INTERNAÇÃO	TEMPO DOENÇA (dias)	TEMPO COLETA ANF (dias)	VRS		INFLUENZA		HEMOCULTURA	DIAGNÓSTICO	FATOR RISCO	PREMA- TUROS	< 6 SEMANAS	CARDIO- PATIA	PNEUMOPATIA CRÔNICA	RGE	SÍNDROME DOWN	IMUNOSSU- PRESSÃO	PESO (g)
	Dia	Meses					A	B	A	B											
1	707	23,6	F	Abril	7	8	N	S	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	10.500
2	228	7,6	M	Abril	7	9	S	N	N	N	Negativa	Bronquiolite	S	S	N	N	N	N	N	N	6.450
3	65	2,2	M	Abril	2	2	N	N	N	N	Negativa	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	5.100
4	120	4,0	F	Abril	6	6	S	N	N	N	Negativa	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	6.750
5	524	17,5	M	Abril	3	4	S	N	N	N	Negativa	TQB/LTQB	N	N	N	N	N	N	N	N	11.000
6	32	1,1	M	Maio	5	6	-	-	N	N	Negativa	Bronquiolite	S	N	S	N	N	N	N	N	4.800
7	179	6,0	M	Maio	7	7	S	N	N	N	-	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	7.000
8	33	1,1	M	Maio	5	8	-	-	N	N	Negativa	TQB/LTQB	S	N	S	S	N	N	N	N	2.630
9	117	3,9	F	Maio	3	4	-	-	N	N	-	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	6.800
10	87	2,9	F	Maio	7	9	-	-	N	N	Negativa	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	4.050
11	29	1,0	F	Maio	4	5	-	-	N	N	-	Broncopneumonia	S	N	S	N	N	N	N	N	3.800
12	38	1,3	F	Maio	2	3	N	S	N	N	-	Broncopneumonia	S	N	S	N	N	N	N	N	3.900
13	51	1,7	M	Maio	7	8	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	4.550
14	51	1,7	M	Maio	7	8	-	-	N	N	Negativa	TQB/LTQB	N	N	N	N	N	N	N	N	4.100
15	344	11,5	F	Maio	1	4	-	-	N	N	Outros	TQB/LTQB	S	N	N	S	N	S	N	N	7.000
16	244	8,1	F	Maio	5	6	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	N	N	S	N	N	N	N	6.800
17	149	5,0	F	Maio	5	8	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	5.800
18	63	2,1	F	Maio	1	2	-	-	N	N	-	Broncopneumonia	S	S	N	N	N	N	N	N	2.500
19	171	5,7	F	Maio	2	4	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	6.520
20	302	10,1	F	Junho	3	5	-	-	N	N	ENPC	TQB/LTQB	S	N	N	S	N	S	N	N	3.100
21	339	11,3	F	Junho	2	2	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	8.500
22	147	4,9	M	Junho	2	3	-	-	N	N	Negativa	Bronquiolite	S	N	N	N	N	S	N	N	5.850
23	381	12,7	F	Junho	3	4	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	7.000
24	52	1,7	M	Junho	1	2	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	S	N	N	N	N	N	N	2.800
25	55	1,8	F	Junho	1	2	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	S	N	N	N	N	N	N	1.805
26	149	5,0	M	Junho	6	8	-	-	N	N	Negativa	TQB/LTQB	N	N	N	N	N	N	N	N	5.250
27	70	2,3	M	Junho	1	3	S	N	N	N	ENPC	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	5.870
28	113	3,8	M	Junho	3	5	S	N	N	N	ENPC	TQB/LTQB	N	N	N	N	N	N	N	N	4.500
29	141	4,7	M	Junho	6	7	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	3.900
30	109	3,6	F	Junho	7	8	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	S	N	N	N	N	N	N	4.900
31	82	2,7	M	Junho	5	6	S	N	N	N	Negativa	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	6.700
32	65	2,2	M	Julho	7	7	S	N	N	N	Outros	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	5.900
33	330	11,0	M	Julho	4	5	-	-	N	N	Negativa	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	7.500
34	461	15,4	M	Julho	3	4	S	N	N	N	-	TQB/LTQB	S	S	N	N	S	N	N	N	7.000
35	36	1,2	M	Julho	5	6	-	-	N	N	Negativa	TQB/LTQB	S	N	S	N	N	N	N	N	4.140
36	35	1,2	M	Julho	7	8	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	S	S	N	N	N	N	N	2.300
37	334	11,1	M	Julho	3	5	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	S	N	N	N	N	N	N	6.700
38	85	2,8	F	Julho	1	2	N	N	N	N	Negativa	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	4.000
39	515	17,2	F	Abril	2	4	S	N	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	N	N	N	N	N	N	S	6.450
40	29	1,0	F	Julho	1	3	S	N	N	N	Negativa	Bronquiolite	S	N	S	N	N	N	N	N	4.450
41	35	1,2	M	Julho	7	7	S	N	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	N	S	N	N	N	N	N	3.400
42	428	14,3	M	Julho	4	5	-	-	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	6.180
43	171	5,7	F	Julho	3	4	S	N	N	N	Negativa	Bronquiolite	N	N	N	N	N	N	N	N	7.000
44	52	1,7	F	Julho	1	2	S	N	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	3.400
45	30	1,0	F	Julho	3	4	S	N	N	N	Negativa	Broncopneumonia	S	N	S	N	N	N	N	N	4.800
46	126	4,2	M	Julho	2	4	S	N	N	N	Negativa	Broncopneumonia	N	N	N	N	N	N	N	N	5.000

ANEXO 5 - DADOS REFERENTES AO GRUPO DE CRIANÇAS VRS POSITIVAS

Nº	FR	FC	FEBRE	TOSSE	CORIZA	VÔMITO	DIARRÉIA	HISTÓRIA PAUSA RESP.	GEMÊNCIA	CIANOSE	RETRAÇÃO	AUMENTO DIAM. AP	SIBILOS	BOLHOSO	CREPITANTES	CONJUNTIVITE	APNÉIA	RX	HIPERIN-SUFLAÇÃO	INFILTRADO PERIBRÔNQUICO	CONDENSAÇÃO
1	48	140	S	S	S	N	N	N	N	N	S	N	N	S	S	N	N	S	N	S	S
2	64	164	S	S	S	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S
3	68	160	S	S	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S
4	80	140	S	S	S	N	S	N	N	S	S	S	S	S	N	N	N	S	-	-	-
5	56	120	N	S	N	S	S	S	N	N	S	N	S	S	N	N	N	S	S	S	N
6	60	160	N	S	N	S	N	N	N	S	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N
7	84	140	N	S	N	S	S	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	-	-
8	48	144	N	S	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N
9	72	160	S	S	N	S	S	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S
10	72	180	N	S	S	N	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S
11	72	140	N	S	N	S	N	N	N	S	S	N	N	S	S	N	N	S	S	S	S
12	72	136	N	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	S	S	N	N	S	N	S	S
13	36	144	N	S	N	N	N	N	S	N	S	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S
14	42	132	N	S	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N
15	40	164	N	S	S	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	N
16	60	150	S	S	N	N	S	N	N	S	S	N	N	S	S	N	N	S	S	N	S
17	80	160	N	S	S	S	N	N	N	N	S	N	N	S	S	N	N	S	S	S	S
18	80	140	N	S	N	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	S	S	S	S
19	52	138	S	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	S	S	N	N	S	S	S	S
20	36	128	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	N	S	S	S	N
21	72	140	S	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	N	S	N	N	S	S	S	S
22	60	160	N	S	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N
23	48	136	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	S	N	N	S	N	S	S
24	42	140	N	S	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	N	N	S	S	N	S	S
25	44	164	N	N	S	N	N	S	N	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	-	-
26	54	148	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	S	S	N	N	N	N	-	-	-
27	52	150	S	S	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N
28	42	140	N	S	N	N	N	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	-	-	-
29	84	114	N	S	N	N	N	N	N	N	S	N	N	S	S	N	N	N	-	-	-
30	36	140	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	N	N	S	S	N	S
31	36	120	N	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N
32	60	160	N	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N
33	80	160	N	S	N	S	N	N	S	N	S	S	S	S	N	N	N	N	-	-	-
34	56	160	N	S	N	N	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	N
35	78	144	N	S	S	N	N	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	-	-	-
36	52	150	N	N	N	N	N	S	N	N	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S
37	60	152	S	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S	N	N	S	N	S	S
38	64	160	S	S	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	N
39	56	140	N	S	S	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S
40	80	150	S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S
41	60	132	N	S	N	S	N	S	N	N	S	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S
42	84	186	N	S	N	N	S	N	S	N	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	S
43	60	150	N	S	N	S	N	N	S	N	S	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S
44	60	140	S	S	N	S	N	S	N	N	S	N	N	S	S	N	N	S	S	S	S
45	80	150	N	S	S	S	N	N	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S
46	52	180	S	S	N	N	N	N	N	N	S	S	N	S	S	N	N	S	S	N	S

ANEXO 5 - DADOS REFERENTES AO GRUPO DE CRIANÇAS VRS POSITIVAS

Nº	ATELEC-TASIA	DERRAME PLEURAL	PNEUMO-TÓRAX	PNEUMA-TOCELE	INA-LAÇÃO	CORTI-CÓIDE	SALBU-TAMOL EV	ANTI-BIÓTICO	OXIGÊNIO (dias)	UTI (dias)	VM (dias)	INTER-NAÇÃO (dias)	LEUCÓCITO (Nº)	NEUTRÓFILO (Nº)	BASTÕES (%)	LINFÓCITO (%)	PaCO2	SATURAÇÃO OXIGÊNIO (%)	CONCENTRAÇÃO OXIGÊNIO	ÓBITO	
1	N	N	N	N	S	S	N	S	S	3	N	N	7	7.100	4.047	20	42	29,8	99,6	100	N
2	N	N	N	N	S	S	S	S	S	10	S	6	N	9.900	5.940	13	38	50,2	91,9	100	N
3	N	N	N	N	S	N	N	N	S	7	N	N	8	9.000	2.970	1	65	37,7	90,6	100	N
4	-	-	-	-	S	S	S	S	S	4	S	2	N	-	-	37	30	34,9	99,3	100	N
5	N	N	N	N	S	S	N	N	S	4	N	N	5	11.400	7.638	18	30	37,9	99,5	100	N
6	S	N	N	N	S	N	N	S	S	11	N	N	12	9.300	2.418	4	72	30,7	99,5	100	N
7	-	-	-	-	S	S	N	S	S	7	N	N	8	8.500	2.380	6	70	36,0	95	100	N
8	N	N	N	N	S	N	N	S	S	5	N	N	7	4.800	3.792	8	19	36,4	99,5	100	N
9	N	N	N	N	S	S	N	S	S	8	S	3	N	8.500	4.590	10	46	24,3	97,3	100	N
10	N	N	N	N	S	N	N	N	S	7	N	N	8	7.300	2.920	2	56	32,3	99,4	100	N
11	S	N	N	N	S	N	N	S	S	7	N	N	8	15.700	7.065	14	49	39,7	99,3	100	N
12	S	N	N	N	S	N	N	S	S	10	N	N	11	5.900	4.897	22	8	41,0	99,3	100	N
13	S	N	S	N	S	N	N	S	S	23	N	N	30	12.800	10.240	20	20	16,0	99,1	100	N
14	N	N	N	N	S	N	N	S	S	4	N	N	5	15.600	4.680	9	66	24,3	99	100	N
15	N	N	N	N	N	N	N	S	S	5	N	N	6	8.700	6.699	10	20	38,6	53		N
16	N	N	N	N	S	N	N	S	S	6	N	N	7	20.600	8.652	2	56	37,9	68,1		N
17	S	N	N	N	S	N	N	S	S	6	N	N	10	9.100	3.458	18	50	33,1	99,5	100	N
18	S	N	N	N	S	N	N	S	S	17	N	N	19	12.500	9.000	14	26	44,5	92,4	100	N
19	N	N	N	N	S	N	N	S	S	5	N	N	6	4.900	1.176	6	71	38,4	82,1		N
20	N	N	N	N	N	N	N	S	S	3	N	N	5	8.000	3.680	12	46	40,3	98,5	100	N
21	N	N	N	N	S	N	N	S	S	2	N	N	4	17.500	9.625	18	42	37,6	98,7	100	N
22	S	N	N	N	S	S	S	S	S	10	S	7	N	17.200	9.288	13	37	33,6	99	100	N
23	N	N	N	N	S	S	N	N	S	4	N	N	7	10.200	3.468	2	55	23,3	98,9	100	N
24	S	N	N	N	N	N	N	S	S	10	S	10	S	8.000	1.600	6	80	44,0	88,8	30	S
25	S	N	N	N	N	N	N	S	S	11	S	12	S	5.100	1.836	7	62	60,2	76,3	50	N
26	-	-	-	-	S	N	N	S	S	4	N	N	7	25.500	11.220	18	54	42,2	99,6	100	N
27	S	N	N	N	S	S	S	S	S	14	S	2	N	5.500	2.805	15	44	24,6	99,8	100	N
28	-	-	-	-	S	S	N	S	S	5	N	N	7	19.200	10.944	17	43	34,0	95,2	100	N
29	-	-	-	-	S	N	N	S	S	6	N	N	7	8.400	3.528	14	56	45,7	99,4	100	N
30	S	N	N	N	S	N	N	S	S	3	N	N	5	13.500	7.020	9	47	45,7	97,7	100	N
31	N	N	N	N	S	N	N	N	S	2	N	N	4	12.500	5.000	2	58	36,2	98,4		N
32	S	N	N	N	S	N	N	S	S	5	N	N	8	10.600	4.664	1	56	33,0	99,5	100	N
33	-	-	-	-	S	N	N	S	S	3	N	N	9	9.700	6.693	10	29	25,4	97,8		N
34	N	N	N	N	S	S	N	S	S	3	N	N	3	12.500	8.500	6	31	48,5	70,5		N
35	-	-	-	-	S	N	N	N	S	3	N	N	7	8.600	1.806	6	77	34,9	99,9	100	N
36	S	N	N	N	N	N	N	S	S	11	S	11	S	7.600	4.864	8	36	40,9	99	100	N
37	N	N	N	N	S	N	N	S	S	1	N	N	6	29.500	16.815	12	36	27,3	99,5	100	N
38	S	N	N	N	S	N	N	S	S	3	N	N	7	15.500	6.200	6	55	36,9	97,9	100	N
39	S	N	N	N	S	N	N	S	S	10	N	N	20	7.900	4.740	10	34	28,9	98,4	100	N
40	N	N	N	N	S	N	N	S	S	6	N	N	8	9.600	7.200	7	25	37,5	96,3	58	N
41	N	N	N	N	S	N	N	S	S	3	N	N	5	8.900	3.916	30	48	33,5	85		N
42	S	N	N	N	S	N	N	S	S	7	N	N	10	8.700	4.263	34	51	29,8	99,4	100	N
43	S	N	N	N	S	S	N	S	S	8	S	7	N	10.200	7.854	11	23	25,1	99,5	100	N
44	N	N	N	N	S	N	N	N	S	3	N	N	5	9.000	2.610	17	61	23,1	99,6	100	N
45	N	N	N	N	S	N	N	S	S	7	S	7	S	7.100	2.982	23	58	49,2	99,1	100	N
46	N	N	N	N	S	N	N	S	S	5	N	N	8	8.800	3.168	14	64	27,0	99,5	100	N

ANEXO 6 - DADOS REFERENTES AO GRUPO DE CRIANÇAS VRS NEGATIVAS

Nº	IDADE		SEXO	MÊS INTERNAÇÃO	TEMPO DOENÇA (dias)	TEMPO COLETA ANF (dias)	INFLUENZA		HEMOCULTURA	CULTURA DE LÍQUIDO PLEURAL	DIAGNÓSTICO	PESO (g)	FR	FC	TOSSE	CORIZA	FEBRE	VÔMITO	DIARRÉIA
	Dia	Meses					A	B											
1	695	23,2	F	Junho	1	2	N	N	Negativa	Negativa	Broncopneumonia	12.000	52	120	S	N	S	N	N
2	335	11,2	M	Abril	1	3	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	7.500	36	146	S	N	N	N	N
3	676	22,5	F	Abril	4	4	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	14.000	42	148	S	N	S	N	N
4	699	23,3	F	Abril	5	6	N	N	Negativa	<i>S. pneumoniae</i>	Broncopneumonia	7.800	59	132	S	N	S	N	N
5	198	6,6	M	Abril	6	7	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	4.100	55	160	S	N	N	S	N
6	320	10,7	M	Abril	5	7	N	N	Negativa	-	Bronquiolite	7.330	37	160	S	N	N	N	N
7	144	4,8	M	Abril	5	9	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	7.500	52	160	S	N	N	N	N
8	182	6,1	M	Abrii	5	7	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	7.670	68	116	S	S	N	S	S
9	50	1,7	F	Maio	1	2	N	N	-	-	TQB/LTQB	3.900	80	160	S	N	N	S	N
10	642	21,4	F	Maio	5	9	N	N	-	-	Broncopneumonia	9.600	96	124	S	S	N	N	N
11	170	5,7	M	Maio	7	9	N	N	-	-	Bronquiolite	7.150	88	160	S	N	N	N	N
12	242	8,1	F	Maio	5	6	N	N	-	-	Broncopneumonia	4.600	52	140	S	N	N	S	N
13	413	13,8	M	Maio	3	4	N	N	-	-	Broncopneumonia	8.600	48	140	S	N	S	S	S
14	99	3,3	M	Maio	2	3	S	N	-	-	Broncopneumonia	5.900	56	140	S	N	N	S	N
15	209	7,0	F	Maio	3	5	N	N	-	-	Broncopneumonia	9.400	56	128	S	S	N	N	N
16	57	1,9	F	Maio	7	8	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	4.620	88	130	S	S	S	S	N
17	641	21,4	M	Maio	3	5	N	N	-	-	TQB/LTQB	14.500	48	108	S	N	N	N	N
18	517	17,2	F	Maio	7	9	N	N	-	-	Broncopneumonia	10.200	64	148	S	S	S	S	N
19	435	14,5	M	Agosto	5	6	N	N	<i>H. influenzae</i>	-	Broncopneumonia	10.500	56	115	S	N	S	N	N
20	51	1,7	M	Maio	4	6	N	N	-	-	Broncopneumonia	2.200	66	148	S	S	S	N	N
21	40	1,3	M	Maio	2	2	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	2.720	36	136	S	S	N	N	N
22	582	19,4	M	Agosto	7	10	N	N	Negativa	<i>S. pneumoniae</i>	Broncopneumonia	10.100	58	120	S	N	N	N	S
23	165	5,5	M	Maio	9	9	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	5.450	73	152	S	N	N	N	S
24	508	16,9	M	Maio	7	10	N	N	Negativa	Negativa	Broncopneumonia	11.800	40	135	S	N	N	N	N
25	300	10,0	M	Junho	7	7	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	10.300	44	140	S	N	N	N	N
26	48	1,6	F	Junho	4	6	N	N	Outras	-	Broncopneumonia	4.300	72	150	S	N	N	S	N
27	52	1,7	M	Junho	7	8	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	4.400	60	156	S	S	S	N	N
28	231	7,7	M	Junho	1	2	N	N	Outras	-	Broncopneumonia	8.000	36	110	S	N	N	N	N
29	186	6,2	F	Junho	7	10	N	N	ENPC	-	Broncopneumonia	8.000	56	140	S	S	N	N	N
30	676	22,5	M	Junho	3	6	N	N	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Broncopneumonia	10.500	60	152	S	N	N	N	N
31	44	1,5	M	Junho	7	10	N	N	ENPC	-	TQB/LTQB	5.200	90	160	S	N	S	N	N
32	414	13,8	M	Junho	3	4	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	11.260	60	160	S	S	S	N	N
33	89	3,0	F	Junho	2	7	N	N	Negativa	-	Bronquiolite	6.000	40	136	S	S	S	N	N
34	36	1,2	F	Junho	3	4	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	3.700	32	140	S	N	N	N	N
35	304	10,1	M	Junho	7	9	S	N	Negativa	-	TQB/LTQB	9.200	60	120	S	S	S	N	N
36	161	5,4	M	Junho	6	8	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	7.750	76	140	S	N	N	N	N
37	58	1,9	M	Junho	7	8	N	N	ENPC	-	Broncopneumonia	3.640	48	160	N	N	N	N	N
38	228	7,6	M	Junho	2	3	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	8.300	40	120	S	N	S	N	N
39	138	4,6	M	Junho	2	5	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	5.150	66	136	S	N	S	N	N
40	382	12,7	M	Junho	7	10	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	10.000	52	100	S	N	S	N	N
41	397	13,2	M	Junho	7	8	N	N	<i>H. influenzae</i>	Negativa	Broncopneumonia	11.100	64	160	S	S	S	N	N
42	436	14,5	F	Junho	3	4	S	N	Negativa	-	Broncopneumonia	8.150	74	110	S	N	N	N	N
43	226	7,5	F	Julho	3	4	N	N	Negativa	<i>H. influenzae</i>	Broncopneumonia	6.700	68	160	S	N	N	N	N
44	547	18,2	M	Julho	6	9	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	10.500	44	120	S	S	S	N	N
45	170	5,7	M	Julho	4	6	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	4.660	60	160	S	N	S	N	N
46	480	16,0	M	Agosto	1	3	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	8.880	80	136	S	N	N	N	N
47	107	3,6	F	Agosto	1	4	N	N	Negativa	-	Bronquiolite	2.840	56	162	S	N	N	N	N
48	585	19,5	M	Julho	7	9	N	N	<i>S. pneumoniae</i>	-	Broncopneumonia	9.650	54	140	S	N	S	S	N
49	574	19,1	M	Julho	2	3	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	5.650	30	108	S	N	S	N	N
50	347	11,6	F	Julho	7	8	S	N	Negativa	-	Broncopneumonia	5.700	60	144	S	S	S	S	N
51	61	2,0	M	Julho	6	7	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	2.630	68	132	S	S	N	N	N
52	596	19,9	F	Julho	5	6	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	6.700	44	104	S	N	N	N	N
53	44	1,5	M	Julho	2	5	N	N	Negativa	-	Bronquiolite	4.200	88	172	S	N	N	S	N
54	33	1,1	M	Julho	3	3	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	2.600	30	145	N	N	S	N	S
55	69	2,3	F	Julho	7	8	N	N	ENPC	-	TQB/LTQB	4.600	48	148	S	S	N	S	N
56	56	1,9	F	Julho	2	3	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	6.250	76	146	S	S	S	N	N
57	648	21,6	F	Agosto	7	8	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	9.500	56	140	S	S	S	N	N
58	283	9,4	M	Agosto	5	7	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	8.350	52	120	S	S	S	S	N
59	121	4,0	M	Julho	1	2	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	2.900	60	120	N	N	N	N	N
60	519	17,3	F	Julho	4	5	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	9.300	58	156	S	N	S	N	S
61	132	4,4	M	Agosto	1	2	N	N	Negativa	-	Bronquiolite	4.200	60	190	S	N	S	N	N
62	88	2,9	M	Agosto	3	4	N	N	ENPC	-	Broncopneumonia	4.470	70	140	S	N	S	S	N
63	401	13,4	F	Agosto	1	2	N	N	Negativa	-	TQB/LTQB	10.100	52	190	S	N	N	N	N
64	500	16,7	F	Agosto	2	3	N	N	<i>S. pneumoniae</i>	-	Broncopneumonia	8.500	56	160	S	S	S	N	N
65	201	6,7	F	Agosto	7	9	N	S	Negativa	-	Broncopneumonia	6.500	60	140	S	N	N	N	N
66	662	22,1	M	Agosto	1	5	N	N	Negativa	-	Broncopneumonia	9.000	52	160	S	N	S	N	N

ANEXO 6 - DADOS REFERENTES AO GRUPO DE CRIANÇAS VRS NEGATIVAS

Nº	HISTÓRIA PAUSA RESP.	GEMÊNCIA	CIANOSE	RETRAÇÃO	AUMENTO DIÂM. A.P.	SIBILOS	BOLHOSOS	CREPI- TANTES	CONJUN- TIVITE	ESTRIDOR	APNÉIA	RX	HIPERIN- SUFLAÇÃO	INFILTRADO PERIBRÔNQUICO	CONDEN- SAÇÃO	ATELEC- TASIA	DERRAME PLEURAL	PNEUMO- TÓRAX
1	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	N	S	S	S	S	N
2	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
3	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
4	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
5	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
6	N	N	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
7	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
8	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
9	N	N	S	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
10	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
11	N	S	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
12	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
13	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
14	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
15	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
16	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
17	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
18	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
19	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
20	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
21	S	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
22	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
23	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
24	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
25	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
26	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
27	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
28	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
29	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
30	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
31	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
32	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
33	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
34	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
35	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
36	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
37	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
38	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
39	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
40	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
41	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
42	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
43	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
44	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
45	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
46	N	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
47	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
48	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
49	N	N	N	S	S	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
50	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
51	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
52	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
53	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
54	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
55	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
56	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
57	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
58	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
59	S	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
60	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
61	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
62	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
63	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
64	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
65	N	N	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N
66	N	S	N	S	N	N	S	N	N	N	N	S	S	S	S	S	S	N

ANEXO 6 - DADOS REFERENTES AO GRUPO DE CRIANÇAS VRS NEGATIVAS

Nº	PNEUMA-TOCELE	INA-LAÇÃO	CORTI-CÓIDE	SALBU-TAMOL EV	ANTI-BIÓTIÇO	OXIGÊNIO (dias)	UTI (dias)	VM (dias)	INTER-NAÇÃO (dias)	LEUCÓCITO (Nº)	NEUTRÓFILO (Nº)	BASTÕES (%)	LINFÓCITO (%)	PaCO2	SATURAÇÃO OXIGÊNIO	CONCENTRAÇÃO OXIGÊNIO	ÓBITO			
1	N	S	N	N	S	S	8	N	-	N	-	19	16.300	14.507	23	8	33,7	79,1	100	N
2	N	S	S	N	S	S	4	N	-	N	-	4	21.400	12.412	5	36	36,4	99	100	N
3	-	N	S	N	N	S	2	N	-	N	-	4	12.800	8.330	8	33	36,6	99,1	100	N
4	N	S	N	N	S	S	4	N	-	N	-	10	16.100	11.431	13	25	31,8	99,4	100	N
5	-	S	S	N	S	S	3	N	-	N	-	7	11.700	5.499	4	53	37,1	99,6	100	N
6	-	S	N	N	S	S	4	S	2	N	-	6	13.700	9.179	2	32	35,5	78,8	100	N
7	-	S	N	N	S	S	6	S	3	N	-	7	8.400	4.704	12	42	30,7	98,9	100	N
8	N	S	N	N	S	S	4	N	-	N	-	6	8.000	3.280	3	55	35,5	92,8	100	N
9	N	S	N	N	S	S	8	S	8	N	-	13	11.300	7.458	40	28	43,0	98,2	100	N
10	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	6	9.000	6.120	8	32	35,0	99,2	100	N
11	N	S	S	S	S	S	5	S	2	N	-	7	12.500	9.500	14	24	36,1	97,8	100	N
12	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	9	4.000	2080	8	42	38,1	80,8	100	N
13	-	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	6	25.700	20.560	26	20	29,8	99,2	100	N
14	N	S	N	N	S	S	7	N	-	N	-	8	8.300	2.490	2	68	31,6	98,1	100	N
15	N	S	S	N	S	S	3	N	-	N	-	4	14.700	10.878	9	24	35,8	98,7	100	N
16	N	N	N	N	S	S	5	N	-	N	-	5	11.900	5.712	8	48	29,2	86,7	100	S
17	N	N	S	N	S	S	2	N	-	N	-	4	9.900	7.128	16	25	42,9	99,8	100	N
18	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	8	30.000	26.100	6	12	35,2	98,2	100	N
19	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	12	12.600	8.064	14	34	35,2	99,5	100	N
20	N	S	N	N	S	S	15	S	11	S	8	16	-	-	13	51	100,9	92,6	100	N
21	N	S	N	N	S	S	8	S	8	S	5	10	8.900	5.162	15	34	45,0	95,9	100	N
22	N	S	N	N	S	S	3	N	-	N	-	5	24.000	16.560	26	29	27,6	99,5	100	N
23	N	S	N	N	S	S	17	N	-	N	-	22	10.700	5.350	4	46	40,4	99	100	N
24	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	6	28.100	11.240	2	52	32,6	99,3	100	N
25	N	S	S	N	S	S	2	N	-	N	-	4	15.000	9.000	4	40	34,7	99,3	100	N
26	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	6	11.100	4.662	10	58	38,0	99,6	100	N
27	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	6	12.400	6.944	14	40	34,8	96,9	100	N
28	N	S	N	N	S	N	-	N	-	N	-	6	17.500	10.850	18	34	25,7	99	100	N
29	N	S	N	N	S	S	4	N	-	N	-	5	9.900	6.930	10	30	22,1	98,2	100	N
30	N	S	N	S	S	S	10	S	2	S	2	10	3.400	1.360	12	60	31,7	99,3	100	S
31	N	S	N	N	S	S	6	N	-	N	-	7	13.500	5.670	4	58	38,4	97,5	100	N
32	N	S	N	N	S	S	4	N	-	N	-	5	31.800	30.210	31	3	29,9	93,2	100	N
33	N	S	S	N	S	S	25	N	-	N	-	28	12.500	7.375	8	35	32,4	95	100	N
34	N	S	N	N	S	S	2	N	-	N	-	5	7.200	1.296	10	76	43,4	76,5	100	N
35	N	S	N	N	S	S	2	N	-	N	-	5	14.400	8.178	18	33	25,1	99	100	N
36	N	S	S	S	S	S	16	S	15	S	12	16	8.500	5.185	20	37	41,7	99,3	100	S
37	N	N	S	N	N	S	4	S	4	N	-	8	20.400	3.876	1	79	31,8	99,8	100	N
38	-	N	S	N	N	S	4	N	-	N	-	5	12.000	7.300	9	48	32,0	99,1	100	N
39	-	S	S	N	S	S	6	N	-	N	-	7	8.500	3.910	18	50	29,6	89,8	100	N
40	S	S	N	N	S	S	6	N	-	N	-	13	31.400	28.260	20	10	24,1	92,4	100	N
41	N	S	N	N	S	S	9	N	-	N	-	22	4.200	2.100	18	50	21,9	99,4	100	N
42	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	6	6.200	2.790	49	2	29,5	95,3	100	N
43	N	S	N	N	S	S	5	N	-	N	-	11	28.200	22.278	22	21	34,9	99,5	100	N
44	N	S	N	N	S	S	2	N	-	N	-	6	18.200	13.104	15	27	36,2	95	100	N
45	N	S	N	N	S	S	4	N	-	N	-	6	10.700	8.881	10	17	38,1	95,5	100	N
46	N	S	N	N	S	S	2	N	-	N	-	5	21.800	17.004	20	19	47,3	99,3	100	N
47	N	S	N	N	S	S	6	N	-	N	-	8	8.100	3.402	8	53	53,7	99,2	100	N
48	N	S	N	N	S	S	3	N	-	N	-	6	22.100	11.934	19	45	31,4	99,5	100	N
49	N	S	N	N	S	S	14	N	-	N	-	19	36.400	29.120	26	4	30,5	95,4	100	S
50	N	S	N	N	S	S	6	N	-	N	-	8	4.700	2.538	20	40	47,1	74,1	100	N
51	N	S	N	N	S	S	3	S	3	N	-	7	13.100	6.288	16	52	47,1	86,2	100	N
52	N	S	N	N	S	S	18	N	-	N	-	28	15.300	10.557	40	30	32,0	99,6	100	N
53	N	S	N	N	S	S	11	S	4	N	-	19	6.400	1.920	24	66	52,2	98	100	N
54	N	N	N	N	S	S	9	S	9	S	5	12	4.300	1.763	25	58	48,5	66,6	100	N
55	N	N	N	N	N	S	-	S	2	N	-	5	12.500	4.875	4	61	24,5	98,4	100	N
56	N	S	N	N	S	S	5	S	5	N	-	7	10.700	2.889	20	63	38,1	99,1	100	N
57	N	S	N	N	S	S	2	N	-	N	-	6	9.500	5.700	16	36	25,3	99,8	100	N
58	N	N	S	N	S	S	3	N	-	N	-	5	11.000	7.260	15	34	28,3	99,1	100	N
59	N	S	N	N	S	S	9	S	9	S	4	12	4.000	2.680	8	29	41,0	99,5	100	N
60	N	S	N	N	S	S	1	N	-	N	-	5	14.500	9.135	12	36	27,4	99,1	100	N
61	N	S	S	N	S	S	19	S	14	S	9	27	7.100	4.260	18	36	36,3	98,8	100	N
62	N	S	N	N	S	S	8	S	6	N	-	12	5.400	1.620	12	66	37,5	97,9	100	N
63	N	N	S	N	N	S	1	N	-	N	-	4	9.100	3.094	10	54	42,5	99,6	100	N
64	N	S	N	N	S	S	3	N	-	N	-	17	23.100	12.243	21	47	32,3	98,3	100	N
65	N	S	N	N	S	S	9	S	2	N	-	11	9.200	6.716	17	26	50,6	99,2	100	N
66	N	S	S	S	S	S	2	S	2	N	-	5	13.700	11.645	6	14	52,3	99,3	100	N

ANEXO 7

QUADRO 13 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E VRS NEGATIVOS

DADOS	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		TOTAL (n = 112)	
	Número	%	Número	%	Número	%
SEXO						
• Masculino	24	52,2	41	62,1	65	58,0
• Feminino	22	47,8	25	37,9	47	42,0
FAIXA ETÁRIA (meses)						
• Até 2,0	14	30,4	13	19,7	27	24,1
• 2,1 a 4,0	11	23,9	06	9,1	17	15,2
• 4,1 a 6,0	08	17,4	07	10,6	15	13,4
• 6,1 a 8,0	01	2,2	08	12,1	09	8,0
• 8,1 a 10,0	01	2,2	03	4,5	04	3,5
• 10,1 a 12,0	05	10,9	04	6,1	09	8,0
• Mais de 12,0	06	13,0	25	37,9	31	27,8
VRS (Vírus Respiratório Sincial)						
• Positivo	46	100,0	-	-	46	41,1
• Negativo	-	-	66	100,0	66	58,9
INFLUENZA						
• A	-	-	05	7,6	05	4,5
• B	-	-	04	6,1	04	3,6
• B	-	-	01	1,5	01	0,9
CULTURA						
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	05	4,5	05	2,7
• <i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	03	3,0	03	1,8
MÊS DE INTERNAÇÃO						
• Abril	06	13,1	07	10,6	13	11,6
• Maio	14	30,4	14	21,2	28	25,0
• Junho	12	26,1	19	28,8	31	27,7
• Julho	14	30,4	14	21,2	28	25,0
• Agosto	-	-	12	18,2	12	10,7
SINAIS E SINTOMAS						
• Febre	15	32,6	31	47,0	46	41,1
• Tosse	44	95,7	63	95,5	107	95,5
• Coriza	14	30,4	21	31,8	35	31,2
• Vômito	15	32,6	17	25,8	32	28,6
• Diarréia	07	15,2	04	6,1	11	9,8
• História pausas respiratórias	07	15,2	05	7,6	12	10,7
• Taquipnéia	34	73,9	48	72,7	82	73,2
• Gemência	15	32,6	22	33,3	37	33,0
• Cianose	06	13,0	02	3,0	08	7,1
• Aumento do diâmetro ântero-posterior	26	56,5	27	40,9	53	47,3
• Retração (esforço)	41	89,1	58	87,9	99	88,4
• Sibilância	20	43,5	20	30,3	40	35,7
• Estertores bolhosos	43	93,5	60	90,9	103	92,0
• Estertores crepitantes	21	45,7	36	54,5	57	50,9
• Conjuntivite	02	4,3	03	4,5	05	4,5
• Estridor	-	-	05	7,6	05	4,5

Continua

QUADRO 13 - DADOS GERAIS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS E VRS NEGATIVOS

DADOS	Conclusão					
	VRS POSITIVO (n = 46)		VRS NEGATIVO (n = 66)		TOTAL (n = 112)	
	Número	%	Número	%	Número	%
ACHADOS RADIOLÓGICOS						
• Total de exames avaliados	39	84,8	59	89,4	98	87,5
• Hiperinsuflação	34	87,2	31	52,5	65	66,3
• Infiltrado Peribrônquico	36	92,3	52	88,1	88	89,8
• Condensação	27	69,2	46	78,0	73	74,5
• Atelectasia	17	43,6	21	35,6	38	38,8
• Derrame Pleural	-	-	11	18,6	11	11,2
• Pneumotórax	01	2,6	-	-	01	1,0
• Pneumatocele	-	-	01	1,7	01	1,0
• Hiperinsuflação + Condensação	22	56,4	25	42,4	47	48,0
• Hiperinsuflação + Infiltrado Peribrônquico	31	79,5	28	47,5	59	60,2
• Hiperinsuflação + Infiltrado + Condensação	19	48,7	22	37,3	41	41,8
• Infiltrado Peribrônquico + Condensação	24	61,5	39	66,1	63	64,3
SÍNDROMES CLÍNICAS						
• Broncopneumonia	22	47,8	44	66,7	66	58,9
• Bronquiolite	15	32,6	06	9,1	21	18,8
• Traqueobronquite	09	19,6	11	16,7	20	17,9
• Laringotraqueobronquite	-	-	5	7,6	5	4,5
MEDIDAS TERAPÊUTICAS / EVOLUÇÃO						
• Inalação com broncodilatador	41	89,1	57	86,4	98	87,5
• Antibiótico	40	87,0	61	92,4	101	90,2
• Oxigênio	46	100,0	64	97,0	110	98,2
• Corticóide	12	26,1	15	22,7	27	24,1
• Salbutamol endovenoso	04	8,7	05	7,6	09	8,0
• Ventilação mecânica	04	8,7	07	10,6	11	9,8
EVOLUÇÃO CLÍNICA						
• Apnéia	04	8,7	05	7,6	09	8,0
• Unidade de Terapia Intensiva	10	21,7	19	28,8	29	25,9
• Óbitos	01	2,2	04	6,1	05	4,5

QUADRO 14 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS

DADOS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Idade						
• Dias	46	171,8	⁽¹⁾ 162,4	29,0	707,0	115,0
• Meses	46	5,7	⁽¹⁾ 5,4	1,0	23,6	3,8
Tempo de Doença (dias)	46	3,9	⁽¹⁾ 2,2	1,0	7,0	3,0
Tempo de Coleta do Aspirado de Nasofaringe (dias)	46	5,1	⁽¹⁾ 2,2	2,0	9,0	5,0
Peso (gramas)	46	5 401,0	⁽¹⁾ 1 970,2	1 805,0	11 000,0	5 175,0
Frequência Respiratória	46	60,3	14,9	36,0	84,0	-
Frequência Cardíaca	46	148,0	15,2	114,0	186,0	-
Número Leucócitos	45	11 031,1	⁽¹⁾ 5 196,4	4 800,0	2 9500,0	9 100,0
Número de Neutrófilos	45	5 530,0	⁽¹⁾ 3 182,7	1 176,0	1 6815,0	4 680,0
Bastões (%)	46	12,2	⁽¹⁾ 8,2	1,0	37,0	10,5
Linfócitos (%)	46	46,6	⁽¹⁾ 17,0	8,0	80,0	47,5
Tempo de Oxigênio (dias)	46	6,5	⁽¹⁾ 4,2	1,0	23,0	5,5
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	04	8,2	2,4	5,0	10,0	-
Tempo de UTI (dias)	10	6,7	⁽¹⁾ 3,6	2,0	12,0	7,0
Tempo de Internação (dias)	46	9,0	⁽¹⁾ 4,9	3,0	30,0	8,0
Pressão Parcial do Gás Carbônico (PaCO ₂)	46	35,5	8,6	16,0	60,2	-

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 15 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES VRS NEGATIVOS

DADOS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Idade						
• Dias	66	298,5	⁽¹⁾ 217,4	33,0	699,0	229,5
• Meses	66	9,9	⁽¹⁾ 7,2	1,1	23,3	7,7
Tempo de Doença (dias)	66	4,3	⁽¹⁾ 2,3	1,0	9,0	4,0
Tempo de Coleta do Aspirado de Nasofaringe (dias)	66	5,9	⁽¹⁾ 2,5	2,0	10,0	6,0
Peso (gramas)	66	7 219,2	⁽¹⁾ 2 928,0	2 200,0	14 500,0	7 415,0
Frequência Respiratória	66	57,8	15,1	30,0	96,0	-
Frequência Cardíaca	66	141,0	19,4	100,0	190,0	-
Número Leucócitos	65	13 676,9	⁽¹⁾ 7 565,9	3 400,0	36 400,0	12 000,0
Número de Neutrófilos	65	8 623,8	⁽¹⁾ 6 820,3	1 296,0	30 210,0	6 944,0
Bastões (%)	66	14,5	⁽¹⁾ 9,5	1,0	49,0	13,5
Linfócitos (%)	66	38,3	⁽¹⁾ 17,7	2,0	79,0	36,0
Tempo de Oxigênio (dias)	64	6,2	⁽¹⁾ 4,8	1,0	25,0	5,0
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	07	6,4	⁽¹⁾ 3,4	2,0	12,0	5,0
Tempo de UTI (dias)	19	5,7	⁽¹⁾ 4,2	2,0	15,0	4,0
Tempo de Internação (dias)	66	9,4	⁽¹⁾ 6,1	4,0	28,0	7,0
Pressão Parcial do Gás Carbônico (PaCO ₂)	66	36,6	11,0	21,9	100,9	-

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 16 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS 112 PACIENTES

DADOS	Nº	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA
Idade						
• Dias	112	246,4	⁽¹⁾ 205,6	29,0	707,0	170,5
• Meses	112	8,2	⁽¹⁾ 6,9	1,0	23,6	5,7
Tempo de Doença (dias)	112	4,1	⁽¹⁾ 2,3	1,0	9,0	4,0
Tempo de Coleta do Aspirado de Nasofaringe (dias)	112	5,6	⁽¹⁾ 2,4	2,0	10,0	5,5
Peso (gramas)	112	6 472,5	⁽¹⁾ 2 720,6	1 805,0	14 500,0	6 215,0
Frequência Respiratória	112	58,9	15,0	30,0	96,0	-
Frequência Cardíaca	112	143,9	18,0	100,0	190,0	-
Número Leucócitos	110	12 594,5	⁽¹⁾ 6 798,4	3 400,0	36 400,0	10 700,0
Número de Neutrófilos	110	7 358,2	⁽¹⁾ 5 808,3	1 176,0	30 210,0	5 826,0
Bastões (%)	112	13,6	⁽¹⁾ 9,0	1,0	49,0	12,0
Linfócitos (%)	112	41,7	⁽¹⁾ 17,8	2,0	80,0	42,0
Tempo de Oxigênio (dias)	110	6,4	⁽¹⁾ 4,5	1,0	25,0	5,0
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	11	7,1	⁽¹⁾ 3,1	2,0	12,0	8,0
Tempo de UTI (dias)	29	6,1	⁽¹⁾ 3,9	2,0	15,0	6,0
Tempo de Internação (dias)	112	9,2	⁽¹⁾ 5,6	3,0	30,0	7,0
Pressão Parcial do Gás Carbônico (PaCO ₂)	112	36,2	⁽¹⁾ 10,0	16,0	100,9	35,4

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 17 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM OS VRS NEGATIVOS

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
DADOS GERAIS				
• Sexo	0,73	Qui-Quadrado	p = 0,3926	NS
• Idade				
• Média	3,271	Mann-Whitney	p = 0,001	S
• Faixa Etária	16,74	Qui-Quadrado	p = 0,0103	S
• Até 1 ano x Mais de 1 ano	7,16	"	p = 0,0075	S
• Até 6 meses x Mais de 6 meses	10,12	"	p = 0,0015	S
• Tempo de Doença (dias)	0,838	Mann-Whitney	p = 0,402	NS
• Tempo de Coleta do Aspirado Nasofaringe	1,662	"	p = 0,096	NS
• Peso (gramas)	3,295	"	p < 0,0001	S
• Frequência Respiratória	0,711	t de Student	p = 0,478	NS
• Frequência Cardíaca	1,691	"	p = 0,094	NS
SINAIS E SINTOMAS				
• Febre	1,75	Qui-Quadrado	p = 0,1853	NS
• Tosse	-	Fisher	p = 0,6668	NS
• Coriza	0,00	Qui-Quadrado	p = 0,9587	NS
• Vômito	0,33	Qui-Quadrado	p = 0,5639	NS
• Diarréia	-	Fisher	p = 0,1013	NS
• História pausas respiratórias	-	"	p = 0,1645	NS
• Taquipnéia	0,01	"	p = 0,8811	NS
• Gemência	0,02	"	p = 0,9013	NS
• Cianose	-	Fisher	p = 0,0502	NS
• Aumento do diâmetro ântero-posterior	2,06	"	p = 0,1511	NS
• Retração (esforço)	0,01	Qui-Quadrado	p = 0,9232	NS
• Sibilância	1,52	"	p = 0,2183	NS
• Estertores Bolhosos	-	Fisher	p = 0,4525	NS
• Estertores Crepitantes	0,54	Qui-Quadrado	p = 0,4629	NS
• Conjuntivite	-	Fisher	p = 0,6668	NS
• Estridor	-	Fisher	p = 0,0666	NS
ACHADOS RADIOLÓGICOS				
• Hiperinsuflação	0,19	Qui-Quadrado	p = 0,6631	NS
• Infiltrado Peribrônquico	11,11	"	p = 0,0009	S
• Condensação	-	Fisher	p = 0,3794	NS
• Atelectasia	0,54	Qui-Quadrado	p = 0,4628	NS
• Derrame Pleural	0,34	"	p = 0,5596	NS
• Pneumotórax	-	Fisher	p = 0,0025	S
• Pneumatocele	-	"	p = 0,3980	NS
• Hiperinsuflação + Condensação	-	Fisher	p = 0,6020	NS
• Hiperinsuflação + Infiltrado Peribrônquico	1,33	Qui-Quadrado	p = 0,2481	NS
• Hiperinsuflação + Infiltrado + Condensação	8,76	"	p = 0,0031	S
• Hiperinsuflação + Infiltrado + Condensação	0,83	"	p = 0,3609	NS
• Infiltrado Peribrônquico + Condensação	0,06	Qui-Quadrado	p = 0,8056	NS
ALTERAÇÕES DE HEMOGRAMA				
• Número Leucócitos	1,958	Mann-Whitney	p = 0,050	S
• Número de Neutrófilos	2,389	"	p = 0,017	S
• Bastões (%)	1,383	"	p = 0,167	NS
• Linfócitos (%)	2,369	Mann-Whitney	p = 0,018	S

Continua

QUADRO 17 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM OS VRS NEGATIVOS

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	Conclusão
				SIGNIFICÂNCIA
SÍNDROMES CLÍNICAS	9,82	Qui-Quadrado	p = 0,0201	S
• Broncopneumonia	3,24	"	p = 0,0721	NS
• Bronquiolite	8,36	"	p = 0,0038	S
• Traqueobronquite	0,02	Qui-Quadrado	p = 0,8860	NS
• Laringotraqueobronquite	-	Fisher	p = 0,0847	NS
MEDIDAS TERAPÊUTICAS / EVOLUÇÃO				
• Inalação com Broncodilatador	0,02	Qui-Quadrado	p = 0,8846	NS
• Antibiótico	-	"	p = 0,2608	NS
• Oxigênio	-	"	p = 0,3451	NS
• Tempo de Oxigênio	0,991	Mann-Whitney	p = 0,322	NS
• Corticóide sistêmico	0,03	"	p = 0,8537	NS
• Salbutamol Endovenoso	-	Fisher	p = 0,5475	NS
• Ventilação Mecânica	-	Fisher	p = 0,5019	NS
• Tempo de Ventilação Mecânica	29,5	Mann-Whitney	p > 0,06	NS
EVOLUÇÃO CLÍNICA				
• Apnéia	-	Fisher	p = 0,5475	NS
• Unidade de Terapia Intensiva	0,38	Qui-Quadrado	p = 0,5362	NS
• Tempo de UTI	0,835	Mann-Whitney	p = 0,403	NS
• Tempo de Internação	0,771	"	p = 0,441	NS
• Óbitos	-	Fisher	p = 0,3137	NS
GASOMETRIA				
• PaCO ₂	0,030	Mann-Whitney	p = 0,976	NS

NOTA: Os resultados dos testes "Qui-Quadrado" e "Exato de Fisher" foram obtidos através do *software* "EPI-INFO" e os demais através do "*Primer of Biostatistics*".

QUADRO 18 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO

DADOS	COM FATOR DE RISCO					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Sexo						
• Masculino	10	47,6 %				
• Feminino	11	52,4 %				
Idade (meses)	21	5,0	⁽¹⁾ 5,2	1,0	17,2	1,8
Peso (gramas)	21	4 551,2	⁽¹⁾ 1 717,3	1 805,0	7 000,0	4 450,0
Frequência Respiratória	21	58,9	14,4	36,0	80,0	-
Frequência Cardíaca	21	148,0	10,9	128,0	164,0	-
Tempo de Oxigênio (dias)	21	7,2	⁽¹⁾ 4,0	1,0	17,0	7,0
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	04	8,2	2,4	5,0	10,0	-
Tempo de UTI (dias)	06	8,8	⁽¹⁾ 2,5	6,0	12,0	-
Tempo de Internação (dias)	21	9,7	⁽¹⁾ 4,7	3,0	20,0	8,0
Pressão Parcial do Gás Carbônico (PaCO ₂)	21	40,2	7,9	27,3	60,2	-

DADOS	SEM FATOR DE RISCO					
	Número	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Sexo						
• Masculino	14	56,0 %				
• Feminino	11	44,0 %				
Idade (meses)	25	6,3	⁽¹⁾ 5,6	1,7	23,6	4,2
Peso (gramas)	25	6 114,8	⁽¹⁾ 1 912,6	3 400,0	11 000,0	5 900,0
Frequência Respiratória	25	61,5	15,4	36,0	84,0	-
Frequência Cardíaca	25	147,9	18,2	114,0	186,0	-
Tempo de Oxigênio (dias)	25	6,0	⁽¹⁾ 4,4	2,0	23,0	5,0
Tempo de Ventilação Mecânica (dias)	-	-	-	-	-	-
Tempo de UTI (dias)	04	3,5	⁽¹⁾ 2,4	2,0	7,0	2,5
Tempo de Internação (dias)	25	8,4	⁽¹⁾ 5,1	4,0	30,0	7,0
Pressão Parcial do Gás Carbônico (PaCO ₂)	25	31,5	7,1	16,0	45,7	-

(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.

QUADRO 19 - RESULTADO DOS TESTES APLICADOS NA COMPARAÇÃO DOS DADOS DOS PACIENTES VRS POSITIVOS COM E SEM FATORES DE RISCO

DADOS	RESULTADO DO TESTE	TESTE APLICADO	VALOR TABELADO	SIGNIFICÂNCIA
DADOS GERAIS				
• Sexo	0,07	Qui-Quadrado	p = 0,7868	NS
• Idade	1,921	Mann-Whitney	p = 0,055	NS
• Peso (gramas)	2,572	"	p = 0,010	S
• Frequência Respiratória	- 0,550	t de Student	p = 0,585	NS
• Frequência Cardíaca	0,016	"	p = 0,987	NS
SINAIS E SINTOMAS				
• Febre	0,72	Qui-Quadrado	p = 0,3947	NS
• Tosse	-	Fisher	p = 0,2029	NS
• Coriza	0,00	Qui-Quadrado	p = 0,9443	NS
• Vômito	0,05	Qui-Quadrado	p = 0,8262	NS
• Diarréia	-	Fisher	p = 0,2869	NS
• História de pausas respiratórias	-	Fisher	p = 0,1416	NS
• Taquipnéia	0,00	"	p = 0,9883	NS
• Gemência	0,72	"	p = 0,3947	NS
• Cianose	-	Fisher	p = 0,0601	NS
• Aumento do diâmetro ântero-posterior	0,05	Qui-Quadrado	p = 0,8253	NS
• Retração (esforço)	-	"	p = 0,1240	NS
• Sibilância	4,70	"	p = 0,0302	S
• Estertores Bolhosos	-	Fisher	p = 0,4335	NS
• Estertores Crepitantes	0,29	Qui-Quadrado	p = 0,5874	NS
• Conjuntivite	-	Fisher	p = 0,7101	NS
SÍNDROMES CLÍNICAS				
• Broncopneumonia	0,74	Qui-Quadrado	p = 0,3880	NS
• Bronquiolite	-	Fisher	p = 0,0679	NS
• Traqueobronquite	-	"	p = 0,3834	NS
MEDIDAS TERAPÊUTICAS / EVOLUÇÃO				
• Inalação com Broncodilatador	-	Fisher	p = 0,0325	S
• Antibiótico	-	Fisher	p = 0,1380	NS
• Oxigênio	-	-	-	-
• Tempo de Oxigênio	1,367	Mann-Whitney	p = 0,172	NS
• Corticóide	1,78	Qui-Quadrado	p = 0,1824	NS
• Salbutamol Endovenoso	-	Fisher	p = 0,6265	NS
• Ventilação Mecânica	-	Fisher	p = 0,0367	S
• Tempo de Ventilação Mecânica	-	-	-	-
EVOLUÇÃO CLÍNICA				
• Apnéia	-	Fisher	p = 0,0367	S
• Unidade de Terapia Intensiva	-	Fisher	p = 0,2509	NS
• Tempo de UTI	12,0	Mann-Whitney	p = 0,040	S
• Tempo de Internação	1,090	"	p = 0,276	NS
• Óbitos	-	Fisher	p = 0,4565	NS
GASOMETRIA				
• PaCO ₂	3,575	t de Student	p < 0,0001	S

NOTA: Os resultados dos testes "Qui-Quadrado" e "Exato de Fisher" foram obtidos através do software "EPI-INFO" e os demais através do "Primer of Biostatistics".

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABMAN, Steven H.; OGLE, John W.; BUTLER-SIMON, Nancy; RUMACK, Carol M.; ACCUSO, Frank J. Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.113, p.826-830, 1988.
- ADCOCK, Penny M.; STOUT, Gordon G.; HAUCK, Mary A.; MARSHALL, Gary S. Effect of rapid viral diagnosis on the management of children hospitalized with lower respiratory tract infection. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.16, v.9, p.842-856, 1997.
- AHERNE, W.; BIRD, T.; COURT, S.D.M.; GARDNER, P.S.; McQUILLIN, J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. **J. Clin. Pathol.**, London, v.23, p.7-18, 1970.
- ALARIO, Anthony J.; LEWANDER, William J.; DENNEHU, Penelope; SEIFER, Ronald; MANSELL, Anthony L. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.146, p.412-418, 1992.
- ANAS, Nick; BOETRICH, Christian; HALL, Caroline B.; BROOKS, John G. The association of apnea and respiratory syncytial virus infection in infants. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.101, n.1, p.65-68, 1982.
- ANDERSON, Larry J.; HENDRY, R. Michael; PIERIK, Lauren T.; TSOU, Cecilia; McINTOSH, Kenneth. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.163, p.687-692, 1991.
- _____; HIERHOLZER, John C.; TSOU, Cecilia; HENDRY, R. Michael; FERNIE, Bruce F.; STONE, Yvonne; McINTOSH, Kenneth. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.151, n.4, p.626-633, 1985.
- _____; PARKER, Robert A.; STRIKAS, Raymond L. Association between respiratory syncytial virus outbreaks and lower respiratory tract deaths of infants and young children. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.161, p.640-646, 1990.
- BALE, Judith R. Creation of a research program to determine the etiology and epidemiology of acute respiratory tract infection among children in developing countries. **Rev. Infect. Dis.**, Boston, v.12 (suppl.8), p.S861-S866, 1990.
- BERKOVICH, Sumner; KIBRICK, Sidney. Exanthem associated with respiratory syncytial virus infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.65, n.3, p.368-370, 1964.

- BRESEE, Joseph S.; FISCHER, Marc; DOWELL, Scott F.; JOHNSTON, Brian D.; BIGGS, Vicent M.; LEVINE, Richar S.; LINGAPPA, Jairam R.; KEYSERLING, Harry L.; PETERSEN, Kenneth M.; BAK, Randolph; GARY JR., Howard E.; SOWELL, Anne L.; RUBENS, Craig E.; ANDERSON, Larry J. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.15, n.9, p.777-782, 1996.
- BROWNE, Gary J.; PENNA, Antonio S.; PHUNG, Xan; SOO, Michael. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. **Lancet**, London, v.349, p.301-305, 1997.
- BRUHN, Frederic W.; MOKROHISKY, Stefan T.; McINTOSH, Kenneth. Apnea associated with respiratory syncytial virus infection in young infants. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.90, n.3, p.382-386, 1977.
- _____; YEAGER, Anne S. Respiratory syncytial virus in early infancy. **Am J. Dis. Child.**, Chicago, v.131, p.145-148, 1977.
- CANDEIAS, José A.N. Isolamento de vírus respiratório sincicial em crianças com quadros respiratórios agudos. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.9, n.1, p.27-30, 1967.
- CANE, P.A.; PRINGLE, C.R. Respiratory syncytial virus heterogeneity during an epidemic: analysis by limited nucleotide sequencing (SH gene) and restriction mapping (N gene). **J. Gen. Virol.**, London, v.72, p.349-357, 1991.
- CHANDWANI, Sulachni; BORKOWSKY, William; KRASINSKI, Keith; LAWRENCE, Robert; WELLIVER, Robert. Respiratory syncytial virus infection in human immunodeficiency virus-infected children. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.117, n.2 (part 1), p.251-254, 1990.
- CHANOCK, R.M. Control of acute mycoplasmal and viral respiratory tract disease. **Science**, Washington, v.169, p.248-256, 1970.
- CHANOCK, R.M.; FINBERG, L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. **Am. J. Hyg.**, v.66, p.291-300, 1957
- CHEVALLIER, B.; AEGERTER, P.; PARAT, S.; BIDAT, E.; RENAUD, C.; LAGARDÈRE, B. Comparative study of nebulized salbutamol against placebo in the acute phase of bronchiolitis in 33 infants aged 1 to 6 months. **Arch. Pediatr.**, Paris, v.2, n.1, p.11-17, 1995.
- CHURCH, Nancy R.; ANAS, Nick G.; HALL, Caroline B.; BROOKS, John G. Respiratory syncytial virus-related apnea in infants. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.138, p.247-250, 1984.

- CINTRA, Otávio A.L.; ROCHA, Gutemberg M.; CERVI, Maria C.; PINHATA, Marisa M.M.; ARRUDA NETO, Eurico; SIQUEIRA, Marilda M. Infecção pelo vírus sincicial respiratório (VRS) em crianças de 0 a 3 meses. Características clínicas e laboratoriais. **Revista Cearense de Pediatria**, Anais do XI Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica, v.1, n.1, 1998.
- COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Use of Ribavirin in the treatment of respiratory syncytial virus infection. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.92, n.3, p.501-504, 1993.
- _____. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.97, n.1, p.137-140, 1996.
- CUNNINGHAM, Coleen K.; McMILLAN, Julia A.; GROSS, Steven J. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.88, p.527-532, 1991.
- DABBOUS, Ibrahim A.; TKACHYK, John S. & STAMM, Stanley J. A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.37, n.3, p.477-484, 1966.
- DENNY, Floyd W.; COLLIER, Albert M.; HENDERSON, Frederick W.; CLYDE JR., Wallace A. The epidemiology of bronchiolitis. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.11, p.234-236, 1977.
- DOGGETT, Jennifer E. Antibodies to respiratory syncytial virus in human sera from different regions of the world. **Bull World Health Organ.**, Geneva, v.32, p.849-853, 1965.
- DONNERSTEIN, Richard L.; BERG, Robert A.; SHEHAB, Ziad; OVADIA, Marc. Complex atrial tachycardias and respiratory syncytial virus infections in infants. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.125, p.23-28, 1994.
- DOWELL, Scot F.; PAPIC, Zdenka; BRESEE, Joseph S.; LARRAÑAGA, Carmen; MENDEZ, Miguel; SOWELL, Anne L.; GARY JR., Howard; ANDERSON, Larry J.; AVENDAÑO, Luis F. Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: a randomized, placebo-controlled trial in Santiago, Chile. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.15, n.9, p.782-786, 1996.
- DRAELOS, Z.K.; HANSEN, R.C. & JAMES, W.D. Gianotti-Crosti syndrome associated with infections other than hepatitis B. **JAMA**, Chicago, v.256, n.17, p.2386-2388, 1986.
- ELLIS, E.F. Prevention and treatment of respiratory infectious diseases, particularly bronchiolitis. Therapy of acute bronchiolitis. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.11, p.263-264, 1977.

ENGLUND, Janet A.; PIEDRA, Pedro A.; AHN, Young-Min; GILBERT, Brian E.; HIATT, Peter. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.125, n.4, p.635-641, 1994.

_____; _____; JEFFERSON, Larry S.; WILSON, Samuel Z.; TABER, Larry H.; GILBERT, Brian E. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.117, n.2, p.313-320, 1990.

ERIKSSON, M.; FORSGREN, M.; SJÖBERG, S.; VON SYDOW, M.; WOLONTIS, S. Respiratory syncytial virus infection in young hospitalized children. Identification of risk patients and prevention of nosocomial spread by rapid diagnosis. **Acta Paediatr. Scand.**, Oslo, v.72, p.47-51, 1983.

FISHAUT, Mark; TUBERGEN, David; McINTOSH, Kenneth. Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell-mediated immunity. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.96, n.2, p.179-186, 1980.

FIXLER, D.E. Respiratory syncytial virus infection in children with heart disease: a review. **Pediatr. Cardiol.**, New York, v.17, p.163-168, 1996.

FLORMAN, Alfred L.; McLAREN, Leroy C. The effect of altitude and weather on the occurrence of outbreaks of respiratory syncytial virus infections. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.158, n.6, p.1401-1402, 1988.

FREYMUTH, F.; PETITJEAN, J.; POTHIER, P.; BROUARD, J.; NORRBY, E. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups A and B in France from 1982 to 1990. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v.29, n.3, p.653-655, 1991.

GARDNER, P.S. Prevention and treatment of respiratory infectious diseases, particularly bronchiolitis. How etiologic, pathologic, and clinical diagnoses can be made in a correlated fashion. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.11, p.254-261, 1977.

_____; COURT, S.D.M.; BROCKLEBANK, J.T.; DOWNHAM, M.A.P.S. Virus cross-infection in paediatric wards. **Br. Med. J.**, London, v.2, p.571-575, 1973.

_____; McQUILLIN, J. Application of immunofluorescent antibody technique in rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infection. **Br. Med. J.**, London, v.3, p.340-343, 1968.

_____; _____. **Rapid Virus Diagnosis. Application of Immunofluorescence.** Boston, 2 ed., Butterworth, 1980, p.55-124.

GARENNE, Michel; RONSMANS, Caroline; CAMPBELL, Harry. The magnitude of mortality from acute respiratory infections in children under 5 years in developing countries. **World Health Stat. Q.**, Geneva, v.45, p.180-191, 1992.

- GILCHRIST, Siobhan; TÖRÖK, Thomas J.; GARY JR., Howard. E.; ALEXANDER, James P.; ANDERSON, Larry J. National surveillance for respiratory syncytial virus, United States, 1985-1990. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.170, p.986-990, 1994.
- GILES, Thomas D.; GOHD, Robert S. Respiratory syncytial virus and heart disease. A report of two cases. **JAMA**, Chicago, v.236, p.1128-1130, 1976.
- GLEZEN, W. Paul. Pathogenesis of bronchiolitis - epidemiologic considerations. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.11, p.239-243, 1977.
- _____; DENNY, Floyd W. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. **N. Eng. J. Med.**, Boston, v.288, n.10, p.498-505, 1973.
- _____; PAREDES, Abel; ALLISON, James E.; TABER, Larry H.; FRANK, Arthur L. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.98, n.5, p.708-715, 1981.
- _____; TABER, Larry H.; FRANK, Arthur L.; KASEL, Julius A. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.140, p.543-546, 1986.
- GREEN, Michael; BRAYER, Anne F.; SCHENKMAN, Kenneth A.; WALD, Ellen R. Duration of hospitalization in previously well infants with respiratory syncytial virus infection. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.8, n.9, p.601-605, 1989.
- GROOTHUIS, Jessie R. Role of antibody and the use of respiratory syncytial virus immunoglobulin in the prevention of respiratory syncytial virus disease in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.13, n.5, p.454-458, 1994.
- _____; GUTIERREZ, Kathleen M.; LAUER, Brian A. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.82, n.2, p.199-203, 1988.
- _____; SALBENBLATT, Carol K.; LAUER, Brian A. Severe respiratory syncytial virus infection in older children. **Am J. Dis. Child.**, Chicago, v.144, p.346-348, 1990.
- _____; SIMOES, Eric A.F.; HEMMING, Val G.; RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IMMUNE GLOBULIN STUDY GROUP. Respiratory syncytial virus infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.95, n.4, p.463-467, 1995.
- _____; WOODIN, Kathleen A.; KATZ, Robert; ROBERTSON, Alastair D.; McBRIDE, John T.; HALL, Caroline B.; McWILLIAMS, Bennie C.; LAUER, Brian A. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.117, n.5, p.792-798, 1990.

- GURWITZ, Dennis; MINDORFF, Cathy; LEVISON, Hendry. Increased incidence of bronchial reactivity in children with a history of bronchiolitis. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.98, n.4, p.551-555, 1981.
- HALL, Caroline B. Respiratory Syncytial Virus. In: FEIGEN, R.D.; CHERRY, J.D. **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. Philadelphia, 3. ed., W. B. Saunders Company, v.2, 1992, p.1633.
- _____; DOUGLAS JR., R. Gordon. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.99, n.1, p.100-103, 1981.
- _____; _____; GEIMAN, Joyce M. Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.132, n.2, p.151-156, 1975.
- _____; _____; _____. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.89, n.1, p.11-15, 1976.
- _____; _____; _____. Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.141, p.98-102, 1980.
- _____; _____; _____; MESSNER, Marjorie K. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.293, n.26, p.1343-1346, 1975.
- _____; GEIMAN, Joyce M.; BIGGAR, Robert; KOTOK, David I.; HOGAN, Patricia M.; DOUGLAS JR., R. Gordon. Respiratory syncytial virus infections within families. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.294, n.8, p.414-419, 1976.
- _____; _____; DOUGLAS JR., R. Gordon; MEAGHER, Mary P. Control of nosocomial respiratory syncytial viral infection. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.62, p.728-732, 1978.
- _____; HALL, William J.; GALA, Christine L.; MaGILL, Frank B.; LEDDY, John P. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.105, n.3, p.358-364, 1984.
- _____; _____; SPEERS, Donna M. Clinical and physiological manifestations of bronchiolitis and pneumonia. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.133, p.798-802, 1979.
- _____; KOPELMAN, Arthur E.; DOUGLAS JR., R. Gordon; GEIMAN, Joyce M.; MEAGHER, Mary P. Neonatal respiratory syncytial virus infection. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.300, n.8, p.393-396, 1979.
- _____; McBRIDE, John T.; GALA, Christine L.; HILDRETH, Stephen W.; SCHNABEL, Kenneth C. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. **JAMA**, Chicago, v.254, n.21, p.3047-3051, 1985.

_____; McCARTHY, Carol A. Respiratory Syncytial Virus. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E. & DOLIN, R. **Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. 4. ed., Churchill Livingstone Inc., 1995.

_____; POWELL, Keith R.; MacDONALD, Noni E.; GALA, Christine L.; MENEGUS, Marilyn E.; SUFFIN, Stephen C.; COHEN, Harvey J. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.315, n.2, p.77-81, 1986.

_____; _____; SCHANABEL, Kenneth C.; GALA, Christine L.; PINCUS, Patricia H. Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.113, n.2, p.266-271, 1988.

_____; WALSH, Edward E.; LONG, Christine E.; SCHNABEL, Kenneth C. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.163, p.693-698, 1991.

_____; _____; SCHNABEL, Kenneth C.; LONG, Christine E.; McCONNOCHIE, Kenneth M.; HILDRETH, Stephen W.; ANDERSON, Larry J. Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.162, p.1283-1290, 1990.

HAMBLING, M.H. Survival of the respiratory syncytial virus during storage under various conditions. **Br. J. Exp. Pathol.**, London, v.55, p.647-655, 1964.

HAMMER, Jürg; NUMA, Andrew; NEWTH, Christopher. Albuterol responsiveness in infants with respiratory failure caused by respiratory syncytial virus infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.127, n.3, p.485-490, 1995.

HARRINGTON, Robert D.; HOOTON, Thomas M.; HACKMAN, Robert C.; STORCH, Gregory A.; OSBORNE, Barbara; GLEAVES, Curt A.; BENSON, Ann; MEYERS, Joel D. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.165, p.987-993, 1992.

HEMMING, Val G. Viral respiratory diseases in children: classification, etiology, epidemiology, and risk factors. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.124, n.5 (Part 2), p.13-15, 1994.

HENDERSON, Frederick W.; COLLIER, Albert M.; CLYDE JR., Wallace A.; DENNY, Floyd W. Respiratory syncytial virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. **N. Engl. Med.**, Boston, v.300, n.10, p.530-534, 1979.

_____; _____; SANYAL, Margaret A.; WATKINS, Jessie M.; FAIRCLOUGH, Diane L.; CLYDE JR., Wallace A.; DENNY Floyd W. A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.306, n.23, p.1377-1383, 1982.

- HENDRY, R. Michael; BURNS, Jane C.; WALSH, Edward E.; GRAHAM, Barney S.; WRIGHT, Peter F.; HEMMING, Val G.; RODRIGUEZ, William J.; KIM, Hyun W.; PRINCE, Gregory A.; McINTOSH, Kenneth; CHANOCK, Robert M.; MURPHY, Brian R. Strain-specific serum antibody responses in infants undergoing primary infection with respiratory syncytial virus. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.157, n.4, p.640-647, 1988.
- _____; PIERIK, Lauren T.; McINTOSH, Kenneth. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups over six consecutive outbreaks: 1981-1987. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.160, n.2, p.185-190, 1989.
- _____; TALIS, Andrea F.; GODFREY, Ellen; ANDERSON, Larry J.; FERNIE, Bruce F.; McINTOSH, Kenneth. Concurrent circulation of antigenically distinct strains of respiratory syncytial virus during community outbreaks. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.153, n.2, p.291-297, 1986.
- HIJAZI, Zeinat; PACSA, Alexander; EISA, Sahar; EL SHAZLI, Amani; EL-SALAM, Randa A.; EL-GHARBAWY, Fatma. Respiratory syncytial virus infections in children in a desert country. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.14, n.4, p.322-324, 1995.
- HODES, David S. Respiratory infections and sinusitis. In: KATZ, Samuel L.; GERSHON, Anne A.; HORTEZ, Peter J. **Krugman's - Infectious Diseases of Children**. 10 ed., St. Louis, Mosby, 1998, p.362.
- HOLBERG, Catharine J.; WRIGTH, Anne L.; MARTINEZ, Fernando D.; RAY, C. George; TAUSSIG, Lynn M.; LEBOWITZ, Michael D.; GROUP HEALTH MEDICAL ASSOCIATES. Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illness in the first year of life. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v.133, n.11, p.1135-1151, 1991.
- HUQ, Farida; RAHMAN, Mahbubur; NAHAR, Najmun; ALAM, Ashraful; HAQUE, Mahmudul; SACK, David A.; BUTLER, Thomas; HAIDER, Rukhsana. Acute lower respiratory tract infection due to virus among hospitalized children in Dhaka, Bangladesh. **Rev. Infect. Dis.**, Boston, v.12 (suppl.8), p.S982-S987, 1990.
- HORTAL, M.; RUSSI, J.C.; ARBIZA, J.R.; CANEPA, E.; CHIPARELLI, H.; ILLARRAMENDI, A. Identification of viruses in a study of acute respiratory tract infection in children from Uruguai. **Rev. Infect. Dis.**, Boston, v.12 (suppl.8), p.S995-S997, 1990.
- JAMJOOM, Ghazi A.; AL-SEMRANI, Ahmad M.; AL-FRAYH, Abdul R.; AL-MOBAIREEK, Khalid F. Respiratory syncytial virus infection in young children hospitalized with respiratory illness in Riyadh. **J. Trop. Pediatr.**, London, v.39, p.346-349, 1993.
- JASINSKI, Edna; CAT, Rubens. **Asma aguda intratável**. Trabalho final de conclusão de Residência Médica em Pediatria - Departamento de Pediatria - Universidade Federal do Paraná, 1998.

- JOHNSON JR., Philip R.; OLMSTED, Robert A.; PRINCE, Gregory A.; MURPHY, Brian R.; ALLING, David W.; WALSH, Edward E.; COLLINS, Peter L. Antigenic relatedness between glycoproteins of human respiratory syncytial virus subgroups A and B: evaluation of the contributions of F and G glycoproteins to immunity. **J. Virol.**, Washington, v.61, n.10, p.3163-3166, 1987.
- KENNEDY, C.R.; CHRZANOWSKA, K.; ROBINSON, R.O.; TYRRELL, D.A.J.; VALMAN, H.B.; WEBSTER, A.D.B. A major role for viruses in acute childhood encephalopathy. **Lancet**, London, v.1, p.989-991, 1986.
- KIM, Hyun W.; ARROBIO, Julita O.; BRANDT, Carl D.; JEFFRIES, Barbara C.; PYLES, Gloria; REID, Jannie L.; CHANOCK, Robert M.; PARROTT, Robert H. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v.98, n.3, p.216-225, 1973.
- _____; CANCHOLA, Jose G.; BRANDT, Carl D.; PYLES, Gloria, CHANOK, Robert M.; JENSEN, Keith; PARROTT, Robert H. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v.89, n.4, p.422-434, 1969.
- KIMPEN, Jan L.L.; SCHAAD, Urs B. Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.16, n.5, p.479-481, 1997.
- KING JR., James C.; BURKE, Anne R.; CLEMENS, John D.; NAIR, Prasanna; FARLEY, John J.; VINK, Peter E.; BATLAS, Susan R.; RAO, Malla; JOHNSON, John P. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.12, n.9, p.733-739, 1993.
- KJOLHEDE, Chris L.; CHEW, Francisco J.; GADOMSKI, Anne M.; MARROQUIN, Diana P. Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.126, n.5, p.807-812, 1995.
- KLASSEN, Terry P.; ROWE, Peter C.; SUTCLIFFE, Terry; ROPP, Leland J.; MCDOWELL, Ian W.; LI, Marilyn M. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.118, n.5, p.807-811, 1991.
- KLASSEN, Terry P.; SUTCLIFFE, Teresa; WATTERS, Lise K.; WELLS, George A.; ALLEN, Upton D.; LI, Marilyn M. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.130, n.2, p.191-196, 1997.

- LANGLEY, Joanne M.; LeBLANC, John; WANG, Elaine E.L.; LAW, Barbara J.; MacDONALD, Noni E.; MITCHELL, Ian; STEPHENS, Derek; McDONALD, Jana; BOUCHER, François D.; DOBSON, Simon. Nosocomial respiratory syncytial virus infection in Canadian Pediatric Hospitals: a Pediatric Investigators Collaborative Network on infections in Canadá Study. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.100, n.6, p.943-946, 1997.
- LA VIA, William V.; MARKS, Melvin I.; STUTMAN, Harris R. Respiratory syncytial virus puzzle: clinical features, pathophysiology, treatment, and prevention. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.121, n.4, p.503-510, 1992.
- LAW, Barbara J.; DE CARVALHO, Volia; AND THE PEDIATRIC INVESTIGATORS COLLABORATIVE NETWORK ON INFECTIONS IN CANADA. Respiratory syncytial virus infections in hospitalized Canadian children: regional differences in patient populations and management practices. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.12, n.8, p.659-663, 1993.
- _____; WANG, Elaine E.; STEPHENS, Derek; AND MEMBERS OF THE PICNIC. Ribavirin does not reduce hospital stay (LOS) in patients with respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract infection (LRTI). **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.37, p.110A, 1995.
- LEOWSKI, J. Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: global estimates. **World. Health. Stat. Q.**, Geneva, v.39; p.138-144, 1986.
- LOUGHLIN, G.M. Bronchitis. In: CHERNICK, V.; BOAT, T.F.; KENDIG JR, E.L. **Kendig's - Disorders of the Respiratory Tract in Children**. 6. ed., Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1998, p.461-472.
- MacDONALD, Noni E.; HALL, Caroline B.; SUFFIN, Stephen C.; ALEXON, Chloe; HARRIS, Peter J.; MANNING, James A. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.307, n.7, p.397-400, 1982.
- McCONNOCHIE, Kenneth M. Bronchiolitis. What's in the name? **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.137, p.11-13, 1983.
- _____; HALL, Caroline B.; WALSH, Edward E.; ROGHMANN, Klaus J. Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.117, p.52-62, 1990.
- _____; ROGHMANN, Klaus J. Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.74, n.1, p.1-10, 1984.
- _____; _____. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.140, p.806-812, 1986.

- McINTOSH, Kenneth; PIERIK, Lauren; HENDRY, R. Michael. Virulence of the two major subgroups of respiratory syncytial virus in hospitalized infants. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.23, p.292A, 1988.
- McMILLAN, Julia A.; TRISTRAM, Debra A.; WEINER, Leonard B.; HIGGINS, Anne P.; SANDSTROM, Cathy; BRANDON, Robert. Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.81, p.22-26, 1988.
- MEDICAL RESEARCH COUNCIL SUBCOMMITTEE ON RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS VACCINES. Respiratory syncytial virus infection: admissions to hospital in industrial, urban, and rural areas. **British Med. J.**, London, v.2, p.796-798, 1978.
- MEERT, Kathleen; HEIDEMANN, Sabrina; ABELLA, Beth; SARNAIK, Ashok. Does prematurity alter the course of respiratory syncytial virus infection? **Crit. Care Med.**, Baltimore, v.18, p.1357-1359, 1990.
- _____; _____; LIEH-LAI, Mary W.; SARNAIK, Ashok P. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. **Pediatr. Pulmonol.**, Philadelphia, v.7, n.3, p.167-170, 1989.
- _____; SARNAIK, Ashok P.; GELMINI, Matthew J.; LIEH-LAI, Mary W. Aerosolized Ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v.22, n.4, p.566-572, 1994.
- MEISSNER, H.C. Economic impact of viral respiratory disease in children. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.124, p. S17-S21, 1994.
- _____; WELLIVER, Robert C.; CHARTRAND, Stephen A.; FULTON, David R.; RODRIGUEZ, William J.A.; GROOTHUIS, Jessie R. Prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: consensus opinion on the role of immunoprophylaxis with respiratory syncytial virus hyperimmune globulin. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.15, n.12, p.1059-1068, 1996.
- MELLO, Wyller A.; OLIVEIRA, Consuelo Silva. Clinical and epidemiological aspects of viral respiratory diseases in Belém, Brazil. **Virus - Reviews & Resesarch**, São Paulo, Suppl. of V! Viroológica 97, v.2, n.1-2, p.121-122, 1997.
- MOLER, Frank W.; BANDY, Kenneth P.; CUSTER, Joseph R. Ribavirin therapy for acute bronchiolitis: need for appropriate controls. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.119, n.3, p.509, 1991.
- _____; KHAN, A.S.; MELIONES, J.N.; CUSTER, J.R.; PALMISANO, J.; SHOPE, T.C. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. **Crit. Care Med.**, Baltimore, v.20, n.10, p.1406-1413, 1992.

- MONTO, A.S.; OHMIT, S. Respiratory Syncytial Virus in a community population: circulation of subgroups A and B since 1965. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.161, n.4, p.781-783, 1990.
- MORRIS, J.A.; BLOUNT JR., R.E.; SAVAGE, R.E. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, Cambridge, v.92, p.544-549, 1956.
- MUFSON, Maurice A.; BELSHE, Robert B.; ÖRVELL, Claes; NORRBY, Erling. Respiratory syncytial virus epidemics: variable dominance of subgroups A and B strains among children, 1981-1986. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.157, n.1, p.143-148, 1988.
- _____; ÖRVELL, Claes; RAFNAR, Björg; NORRBY, Erling. Two distinct of human respiratory syncytial virus. **J. Gen. Virol.**, London, v.66, p.2111-2124, 1985.
- MULHOLLAND, E. Kim; OLINSKI, Anthony; SHANN, Frank A. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. **Lancet**, London, v.335, p.1259-1261, 1990.
- MURPHY, B.R.; COLLINS, P.L. Current status of respiratory syncytial virus (RSV) and parainfluenza virus type 3 (PIV3) vaccine development: Memorandum from a Joint WHO/ NIAID meeting. **Bull. World Health Organ.**, Geneva, v.75, n.4, p.307-313, 1997.
- NASCIMENTO, Jussara P.; SIQUEIRA, Marilda M.; SUTMÖLLER, Frits; KRAWCZUR, Murilo M.; FARIAS, Vivian de; FERREIRA, Vanja; RODRIGUES, Maria J. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.33, n.4, p.287-296, 1991.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Report of a Workshop on respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.137, n.6., p.835-846, 1978.
- NAVAS, Lissette; WANG, Elaine; DE CARVALHO, Volia; ROBINSON, Joan; PEDIATRIC INVESTIGATORS COLLABORATIVE NETWORK ON INFECTIONS IN CANADA. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.121, n.3, p.348-354, 1992.
- NEUZIL, Kathleen M.; GRUBER, William C.; CHYTIL, Frank; STAHLMAN, Mildred T.; ENGELHARDT, Barbara; GRAHAM, Barney S. Serum vitamin A levels in respiratory syncytial virus infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.124, n.3, p.433-436, 1994.

- OKASIMA, Viviane F.B. **Detecção rápida do vírus respiratório sincicial em cultura de células pela técnica da imunoperoxidase anti-complemento, utilizando anticorpos monoclonais.** São Paulo, 1997. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.
- ORSTAVIK, I.; GRANDIEN, M.; HALONEN, P.; ARSTILA, P.; MORDHORST, C.H.; HORNSLETH, A.; POPOW-KRAUPP, T.; MCQUILLIN, J.; GARDNER, P.S.; ALMEIDA, J.; BRICOUT, F.; MARQUES, A. Viral diagnoses using the rapid immunofluorescence technique and epidemiological implications of acute respiratory infections among children in different European countries. **Bull. World Health Organ.**, Geneva, v.62, n.2, p.307-313, 1984.
- PARROTT, Robert. H.; KIM, Hyun W.; ARROBIO, Julita O.; HODES, David S.; MURPHY, Brian R.; BRANDT, Carl D.; CAMARGO, Ena; CHANOCK, Robert M. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 98, n.4, p.289-300, 1973.
- POPOW-KRAUPP, Therese; KERN, Gabriele; BINDER, Christa; TUMA, Wolfgang; KUNDI, Michael; KUNZ, Christian. Detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions by enzyme-linked immunosorbent assay, indirect immunofluorescence and virus isolation: a comparative study. **J. Med. Virol.**, New York, v.19, p.123-134, 1986.
- PREVENT STUDY GROUP. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.99, n.1, p.93-99, 1997.
- PRINCE, Gregory A.; JENSON, A. Bennett; HORSWOOD, Robert L.; CAMARGO, Ena; CHANOCK, Robert M. The pathogenesis of respiratory syncytial virus infection in cotton rats. **Am. J. Pathol.**, Bethesda, v.93, n.3, p.771-783, 1978.
- PUTTO, Anne; RUUSKANEN, Olli; MEURMAN, Olli. Fever in respiratory virus infections. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.140, p.1159-1163, 1986.
- RAY, C. George; MINNICH, Linda L.; HOLBERG, Catharine J.; SHEHAB, Ziad M.; WRIGHT, Anne L.; BARTON, Leslie L.; TAUSSIG, Lynn M.; AND THE GROUP HEALTH MEDICAL ASSOCIATES. Respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses: possible influence of other agents. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.12, n.1, p.15-19, 1993.
- REID, Lynne. Anatomic and pathophysiologic factors in infections of the airways and pulmonary parenchyma in infants and children. Influence of the pattern of structural growth of lung on susceptibility to specific infectious diseases in infants and children. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.11, p.210-215, 1977.

- RICE, Reed P.; LODA, Frank. A roentgenographic analysis of respiratory syncytial virus pneumonia in infants. **Radiology**, Easton, v.87, n.4, p.1021-1027, 1966.
- RODRIGUEZ, William J.; GRUBER, William C.; GROOTHUIS, Jessie; SIMOES, Eric A.F.; ROSAS, Angela J.; LEPOW, Martha; KRAMER, Andrew; HEMMING, Val; AND THE Respiratory Syncytial Virus-IGIV STUDY GROUP. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infections in previously healthy children. **Pediatrics**, Elk Grve Village, v.100, p.937-942, 1997.
- _____; _____; WELLIVER, Robert C.; GROOTHUIS, Jessie; SIMOES, Eric A.F.; MEISSNER, H. Cody; HEMMING, Val G.; HALL, Caroline B.; LEPOW, Martha; ROSAS, Angela J.; ROBERTSEN, Christine; KRAMER, Andrew A.; FOR THE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IMMUNE GLOBULIN STUDY GROUP. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.99, n.3, p.454-461, 1997.
- ROOSEVELT, G.; SHEEHEN, K.; GRUPP PHELAN, J.; TANZ, R.R.; LISTERNICK, R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. **Lancet**, London, v.348, n.9023, p.292-295, 1996.
- ROSÁRIO FILHO, Nelson A.; BASTOS, Stela M.L. Análise clínica e laboratorial de lactentes com bronquite aguda. **Jornal de Pneumologia**, v.14, n.4, p.157-162, 1988.
- ROSS, Constance A.; PINKERTON, I.W.; ASSAAD, F.A. Pathogenesis of respiratory syncytial virus diseases in infancy. **Arch. Dis. Child.**, London, v.46, p.702-704, 1971.
- RUSSI, J.C.; DELFRARO, A.; ARBIZA, J.R.; CHIPARELLI, H.; ÖRVELL, C.; GRANDIEN, M.; HORTAL, M. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus associated with acute respiratory infections in Uruguayan children from 1985 to 1987. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v.27, n.7, p.1464-1466, 1989.
- RUUSKANEN, O.; AROLA, M.; PUTTO-LAURILA, A.; MERTSOLA, J.; MEURMAN, O.; VILJANEN, M.K.; HALONEN, P. Acute otitis media and respiratory virus infections. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.8, n.2, p.94-99, 1989.
- SARKKINEN, Hannu; RUUSKANEN, Olli; MEURMAN, Olli; PUHAKKA, Heikki; VIROLAINEN, Erkki; ESKOLA, Jussi. Identification of respiratory virus antigens in middle ear fluids of children with acute otitis media. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.151, n.3, p.444-448, 1985.
- SELWYN, B.J.; BOARD ON SCIENCE AND TECHNOLOGY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT (BOSTID) RESEARCHES. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. **Rev. Infect. Dis.**, Boston, v.12 (suppl.8), p.S870-S888, 1990.
- SHAW, Kathy N.; BELL, Louis M.; SHERMAN, Nancy H. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.145, p.151-155, 1991.

- SIQUEIRA, Marilda M.; FERREIRA, Vanja; NASCIMENTO, Jussara P. RS virus diagnosis: comparison of isolation, immunofluorescence and enzyme immunoassay. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.81, n.2, p.225-232, 1986.
- _____; NASCIMENTO, Jussara P. Respiratory syncytial virus: occurrence of subgroups A and B strains in Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.85, n.4, p.483-484, 1990.
- _____; _____; ANDERSON, Larry J. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus group A and B isolates in Rio de Janeiro, Brazil. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v.29, p.557-559, 1991.
- _____; _____; PORTES, Silvana A.R.; SCHUY, Wilhelm. Enzyme Immunoassay for respiratory syncytial virus: rapid detection in nasopharyngeal secretions and evaluation of isolates representing different RSV subgroups. **J. Clin. Lab. Anal.**, New York, v.7, p.130-133, 1993.
- SIMÕES, E.A.F.; GROOTHUIS, J.R.; TRISTRAM, D.A.; ALLESSI, K.; LEHR, M.V.; SIBER, G.R.; WELLIVER, R.C. Respiratory syncytial virus-enriched globulin for the prevention of acute otitis media in high-risk children. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.129, n.2, p.214-219, 1996.
- SIMPSON, W.; HACKING, P.M.; COURT, S.D.M.; GARDNER, P.S. The radiological findings in Respiratory Syncytial Virus infection in children. Part II - The correlation of radiological categories with clinical and virological findings. **Pediatr. Radiol.**, Berlin, v.2, p.155-160, 1974.
- SINGLETON, Rosalyn J.; PETERSEN, Kenneth M.; BERNER, James E.; SCHULTE, Elaine; CHIU, Kit; LILLY, Carol M.; HUGHES, Elizabeth A.; BULKOW, Lisa R.; NIX, Terry L. Hospitalizations for respiratory syncytial virus infection in Alaska Native children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.14, n.1, p.26-30, 1995.
- SMITH, David W.; FRANKEL, Lorry R.; MATHERS, Larry H.; TANG, Allen T.S.; ARIAGNO, Ronald L.; PROBER, Charles G. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. **New Engl. J. Med.**, Boston, v.325, n.1, p.24-29, 1991.
- STRALIOTTO, Selir M. **Prevalência de vírus respiratórios em pacientes pediátricos**. Porto Alegre, 1995. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Clínica), Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.
- STRETTON, M.; AJIZIAN, S.J.; MITCHELL, I.; NEWTH, C.J. Intensive care course and outcome of patients infected with respiratory syncytial virus. **Pediatr. Pulmonol.**, Philadelphia, v.13, n.3, p.143-150, 1992.

- SUNG, R.Y.T.; MURRAY, H.G.S.; CHAN, R.C.K.; DAVIES, D.P.; FRENCH, G.L. Seasonal patterns of respiratory syncytial virus infection in Hong Kong: a preliminary report. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v.156, n.3, p.527-528, 1987. Letter.
- SUTMÖLLER, F.; FERRO, Andrade; ASENSI, M.D.; FERREIRA, V.; MAZZEI, I.S.; CUNHA, B.L. Etiology of acute respiratory tract infections among children in a combined community and hospital study in Rio de Janeiro. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v.20, p.854-860, 1995.
- SUWANJUTHA, Subharee; CHANTAROJANASIRI, Teerachai; WATTHANA-KASETR, Siripath.; SIRINAVIN, Sayomporn; RUANGKANCHANASETR, Suwanna; HOTRAKITYA, Satit; WASI, Chantapong; PUTHAVATHANA, Pilaipan. A Study of nonbacterial agents of acute lower respiratory tract infection in Thai children. **Rev. Infect. Dis.**, Boston, v.12 (suppl. 8), p.S923-S928, 1990.
- TAYLOR, C.E.; MORROW, S.; SCOTT, M.; YOUNG, B.; TOMS, G.L. Comparative virulence of respiratory syncytial virus subgroups A and B. **Lancet**, London, v.1, p.777-778, 1989.
- THOMAS, E.; MARGACH, M.J.; ORVELL, C.; MORRISON, B.; WILSON, E. Respiratory syncytial virus subgroup B dominance during one winter season between 1987 and 1992 in Vancouver, Canada. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v.32, n.1, p.238-242, 1994.
- TIRADO, Rocio, SARMIENTO, Rosa H.; BUSTOS, Jaime, THOMPSON, Oscar, GOMEZ, Beatriz. Occurrence of respiratory syncytial virus subtypes in mexican infants with acute lower respiratory tract disease. **Arch. Med. Res.**, Mexico City, v.26, n.2, p.121-126, 1995.
- TRISTRAM, Debra A.; MILLER, Robert W.; McMILLAN, Julia A.; WEINER, Leonard B. Simultaneous infection with respiratory syncytial virus and other respiratory pathogens. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.142, , p.834-836, 1988.
- _____; WELLIVER, R.C. Respiratory Syncytial Virus. In: LENNETTE, E.H.; LENNETTE, D.A.; LENNETTE, E.T. **Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial, and Chlamydial Infections**. 7. ed., Washington, APHA, 1995, p.539.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. **Normas para apresentação de trabalhos**. 2. Ed., Curitiba, Editora da UFPr, 1992. Parte 2: Teses, dissertações e trabalhos acadêmicos.
- _____. **Normas para apresentação de trabalhos**. 2. Ed., Curitiba, Editora da UFPr, 1992. Parte 6: Referências Bibliográficas.
- _____. **Normas para apresentação de trabalhos**. 2. Ed., Curitiba, Editora da UFPr, 1992. Parte 7: Citações e notas de rodapé.
- _____. **Normas para apresentação de trabalhos**. 2. Ed., Curitiba, Editora da UFPr, 1992. Parte 8: Estilo e orientação para datilografia e digitação.

- VAN STEENSEL-MOLL, Henriëtte A.; HAZELZET, Jan A.; VAN DER VOORT, Edwin; NEIJENS, Herman J.; HACKENG, Wil H. L. Excessive secretion of antidiuretic hormone in infections with respiratory syncytial virus. **Arch. Dis. Child.**, London, v.65, p.1237-1239, 1990.
- VOLOVITZ, Benjamin; WELLIVER, Robert C.; DE CASTRO, Giovanna.; KRYSTOFIK, Deborah A.; OGRA, Pearay L. The release of leukotrienes in the respiratory tract during infection with respiratory syncytial virus: role in obstructive airway disease. **Pediatr. Res.**, Baltimore, v.24, p.504-507, 1988.
- WALLACE, Sheila J.; ZEALLEY, Helen. Neurological, electroencephalographic, and virological findings in febrile children. **Arch. Dis. Child.**, London, v.45, p.611-623, 1970.
- WALSH, E.E.; HALL, C.B. Respiratory Syncytial Virus. In: SCHMIDT, N.J. & EMMONS, R.W. **Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections**. 6. ed., Washington, APHA, 1989, p.693.
- WALTER JR., Emmaneel & SHURIN, Paul A. Infecções Respiratórias Aguda. In: KRUGMAN, S.; KATZ, S.L.; GERSHON, A.A.; WILFERT, C.M. **Doenças Infecciosas na Infância**. 9. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., 1992, p.202.
- WANG, Elaine E.L.; LAW, Barbara J.; BOUCHER, François D.; STEPHENS, Derek; ROBINSON, Joan L.; DOBSON, Simon, LANGLEY, Joanne M.; McDONALD, Jane; McDONALD, Noni; MITCHELL, Ian. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.129, n.3, p.390-395, 1996.
- _____;_____; STEPHENS, Derek AND OTHER MEMBERS OF PICNIC. Pediatric Investigators Collaborative Network on infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.126, n.6, p.212-219, 1995.
- WASHBURNE, Joseph F.; BOCCHINE, Joseph A.; JAMISON, Richard M. Summertime respiratory syncytial virus infection: epidemiology and clinical manifestations. **South. Med. J.**, Birmingham, v. 85, n.6, p.579-583, 1992.
- WEBER, Martin W.; DACKOUR, Raduwan; USEN, Stanley; SCHNEIDER, Gisela; ADEGBOLA, Richard A.; CANE, Patricia; JAFFAR, Shabbar; MILLIGAN, Paul; GREENWOOD, Brian M.; WHITTLE, Hilton; MULHOLLAND, Kim. The clinical spectrum of respiratory syncytial virus disease in the Gambia. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.17, n.3, p.224-230, 1998.

- WEISSENBACHER, Mercedes; CARBALLAL, Guadalupe; AVILA, María; SALOMÓN, Horacio; HARISIADI, Julia; CATALANO, Mariana; CERQUEIRO, M. Criatina; MURTAGH, Patricia. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young argentinian children: An Overview. **Rev. Infect. Dis.**, Boston, v.12 (suppl.8), p.S889-S898, 1990.
- WELLIVER, R.C.; SUN, M.; RINALDO, D.; OGRA, P.L. Predictive value of RSV-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchilitis. **J. Pediatr.**, St. Louis, v.109, p.776-780, 1986.
- _____; WONG, D.T.; SUN, M.; MIDDLETON, E.; VAUGHAN, R.S.; OGRA, P.L. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.305, p.841-846, 1981.
- WHEELER, J. Gary; WOFFORD, James; TURNER, Ronald B. Historical cohort evaluation of Ribavirin efficacy in respiratory syncytial virus infection. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, Baltimore, v.12, n.3, p.209-213, 1993.
- WILDIN, Susan R.; CHONMAITREE, Tasnee; SWISCHUK, Leonard E. Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections. **Am. J. Dis. Child.**, Chicago, v.142, p.43-46, 1988.
- WHO - Clinical managment of acute respiratory infections in children: a WHO Memorandum. **Bull. World. Health. Organ.**, Geneve, v. 59, p.707-716, 1981.
- ZELAYA, Edwin A.; PETTERSSON, Carl A.; FORSGREN, Merianne; ORVEL, Claes; STRANNEGARD, Orjan. Respiratory syncytial virus infection in hospitalized patients and healthy children in El Salvador. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, Mclean, v.51, n.5, p.577-584, 1994.